UNIVERSITE PARIS XIII
FACULTE DE MEDECINE DE BOBIGNY

No 3

Année 1975 No

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Martine Madeleine Renée MARAIS

NÉE LE 8 AOÛT 1950 À PARIS XIIE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE
ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE
DE 59 CAS INEDITS

DIRECTEUR : MONSIEUR J. PAILLAS, PROFESSEUR.

UNIVERSITE PARIS XIII
FACULTE DE MEDECINE DE BOBIGNY

Année 1975 No

THESE

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Martine Madeleine Renée MARAIS

NÉE LE 8 AOÛT 1950 À PARIS XIIE

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE :

L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE
ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE
DE 59 CAS INEDITS

DIRECTEUR : MONSIEUR J. PAILLAS, PROFESSEUR.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A mes PARENTS

GRAND-PARENTS

AMIS

A Monsieur le Professeur Jean PAILLAS

Pour cette thèse,

Pour son accueil.

A ses Assistantes : Monique FABRE

Aliette LADOUCH

Jeannine QUILLARD

Annick VIEILLEFOND

Qui m'ont encouragée.

A Mr le Pr P. CORNILLOT

Directeur de l'U. E. R. de BOBIGNY

A Mr le Dr J.J. ROUSSET
Rapporteur de cette
Thèse

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548908_0024

A Messieurs les Docteurs Philippe DAUMET

Gabriel ROCHE

Qui ont bien voulu me communiquer

des dossiers cliniques.

A mes Maîtres dans les hôpitaux

Monsieur le Pr J. SEBAOUN

Monsieur le Pr Ag. J.P. CHEVREL

Monsieur le Dr J. BONHOMME

Monsieur le Dr G. GRENINGER

Monsieur le Dr A. BENSAUDE

Monsieur le Pr Ag. J. AMOUROUX

Monsieur le Dr A. PARAF

P L A N

Pages

INTRODUCTION 1

HISTORIQUE 3

MATERIEL D'ETUDE 5

DONNEES GENERALES SUR ASPERGILLUS 7

A) ENDEMIOLOGIE - EFFET PATHOGENE 8

B) MYCOLOGIE 10

C) DIAGNOSTIC 13

I. LES EXAMENS MYCOLOGIQUES - LE DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE DES ASPERGILLOSES 13

1) Recherche du champignon par l'examen direct 13

2) La culture 14

II. LE DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE DES ASPERGILLOSES 15

1) Les réactions 15

2) Allergie cutanée 15

3) Méthodes sérologiques 15

a) Double diffusion en gélose 15
b) Immunoélectrophorèse 16
c) Immunofluorescence 16
d) Electrophorèse 17

LES ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES ASPERGILLOSES PULMONAIRES 18

A) LES ASPERGILLOSES DIFFUSES DU PARENCHYME PULMONAIRE 18

I. LES ASPERGILLOSES AIGUES ET DIFFUSES DU PARENCHYME PULMONAIRE 18

1) Observations personnelles 18

2) Caractères anatomo-pathologiques 29

1°) Caractères macroscopiques 29

a) Constatations personnelles 29
b) Données de la littérature 29

2°) Caractères microscopiques 30

a) Constatations personnelles 30
b) Données de la littérature 33

3°) Les foyers métastatiques extra-pulmonaires 34

II. LES ASPERGILLOSES GRANULOMATEUSES DU PARENCHYME PULMONAIRE 35

B) LES ABCES ASPERGILLAIRES AIGUS 37

C) LES BRONCHITES ASPERGILLAIRES 39

I. LES BRONCHITES ASPERGILLAIRES PROPREMENT DITES 39

1) Observations personnelles 39

2) Commentaires 42

a) L'Aspergillose muco-membraneuse 43
b) L'Aspergillose bronchique obstructive 43

II. L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE ALLERGIQUE 44

D) L'ASPERGILLOSE INTRA-CAVITAIRE 45

I. ETUDE MACROSCOPIQUE 45

II. ETUDE MICROSCOPIQUE 46

1) La truffe aspergillaire ou Aspergillome 46

2) Structure des cavités aspergillaires 48

1°) Les cavités chroniques à parois de type bronchique 48

a) Les bronchectasies 48

b) Faire la preuve de la nature bronchectasique d'une paroi cavitaire n'est pas toujours facile 49

Pages

2°) Les cavités chroniques dont la paroi ne contient aucune structure bronchique 50

a) Les cavités à bordure granulomateuse simple 50

b) Les cavités à bordure partiellement épithélialisées 52

c) Les cavités totalement épithélialisées 52

d) Les cavités à bordure de caverne tuberculeuse détergée 53

e) Les cavités à bordure de caverne tuberculeuse évolutive 53

f) Les excavations d'un carcinome épidermoïde 54

3) Le Parenchyme pulmonaire 54

III. CONCLUSION 55

E) L'ASPERGILLOSE PLEURALE 56

F) CONCLUSIONS DE L'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE 59

LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES ET ETIOLOGIQUES DES ASPERGILLOSES PULMONAIRES 60

A) L'ASPERGILLOSE PULMONAIRE AIGUE 60

I. MANIFESTATIONS CLINIQUES 60

II. EVOLUTION 61

III. CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES 62

1) Données générales 62

2) Résultats de notre enquête 63

3) Le problème de l'Aspergillose parenchymateuse aiguë primitive 63

B) L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE 67

1) La bronchite aspergillaire muco-membraneuse 67

Pages

2) L'Aspergillose allergique 68

C) L'ASPERGILLOSE INTRA-CAVITAIRE 70

I. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES 70

1) Clinique 70
2) Radiologie 71
3) Diagnostic 71
4) Traitement 71

II. CONFRONTATIONS ANATOMO-CLINIQUES. LE PROBLEME DE LA NATURE DES CAVITES 72

1) Les cavités dont l'anatomie pathologique a permis d'affirmer l'étiologie 72

1°) Bronchectasies 72
2°) Cavernes tuberculeuses détergées 72
3°) Caverne tuberculeuse non détergée 73
4°) Caverne cancéreuse 75

2) Les cavités dont l'anatomie pathologique n'a pas permis d'affirmer l'étiologie 76

1°) Etude analytique 78

a) Les cavités à bordure totalement épithélialisée 78
b) Les cavités à bordure partiellement épithélialisée 78
c) Les cavités à bordure granulomateuse 79

2°) Résultats 80

III. CONCLUSION 81

D) L'ASPERGILLOSE PLEURALE 85

PATHOGENIE 87

I. ASPERGILLUS EST-IL PATHOGENE 87

Pages

II. PATHOGENIE DE L'ASPERGILLOSE AIGUE DIFFUSE 88

1) Les facteurs exogènes 88

1°) La densité des spores 88

2°) L'emploi de certaines thérapeutiques 88

2) Les facteurs endogènes 89

3) Mécanisme d'action d'Aspergillus 90

1°) Pénétration d'Aspergillus dans le parenchyme pulmonaire 90

2°) Pathogénie de la nécrose de coagulation 90

4) Conception personnelle 91

III. PATHOGENIE DE L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE 92

IV. PATHOGENIE DE L'ASPERGILLOME INTRA-CAVITAIRE 92

1) Aspergillus peut-il créer une cavité ? 92

2) Aspergillus peut-il dilater une cavité pré-existante 93

3) Conditions de croissance d'Aspergillus dans une cavité 93

4) Aspergillus est-il capable de modifier le revêtement d'une cavité ? La transformation structurale des cavernes détergées 94

CONCLUSION 96

BIBLIOGRAPHIE

I N T R O D U C T I O N

L'Aspergillose pulmonaire a été retenue comme sujet de notre thèse pour trois raisons :

En premier, nous avions l'occasion d'exploiter une COLLECTION INEDITE de 59 cas, celle que le Pr J. PAILLAS a constituée tant dans le laboratoire du Pr Bariéty à l'Hôtel Dieu que dans son propre service d'Anatomie Pathologique de l'hôpital de Bicêtre.

Cette collection avait l'avantage d'être homogène, les documents chirurgicaux ne provenant que de deux chirurgiens (Dr Daumet et Dr O. Monod) et les examens anatomo-pathologiques ayant été effectués par la même équipe.

Les documents recueillis permettaient une étude complète de tous les aspects de la maladie parce que de deux sources : chirurgicale pour les formes limitées ; nécropsique pour les formes diffuses.

La deuxième raison était donc pour nous la possibilité de dresser un TABLEAU COMPLET de la maladie dans ses diverses formes : parenchymateuse, intra cavitaire, bronchique et pleurale.

La dernière raison était fournie par la nécessité d'effectuer des RECHERCHES PERSONNELLES tout d'abord sur la nature primitive ou secondaire des Aspergilloses diffuses, ensuite sur l'étiologie si difficile à préciser de certains mycétomes. Bien des questions n'auront, en effet, pu être tranchées que par des confrontations anatomo-cliniques précises.

Le PLAN adopté dans cet ouvrage découle donc de ce qui précède. Après un bref historique, nous rappellerons quelques notions de mycologie générale sur les Aspergilloses et nous décrirons notre matériel d'étude ainsi que nos techniques d'examen.

Ensuite, seront exposés les divers types anatomo-pathologiques des Aspergilloses pulmonaires. Puis nous tenterons de systématiser les formes anatomo-cliniques et étiologiques de cette affection. Enfin seront exposées quelques notions histogénétiques.

-=-=-=-=-=-

HISTORIQUE

C'est au XVIIIe siècle que, pour la première fois, le nom Aspergillus apparaît dans la littérature : MICHELLI identifie un champignon et le baptise ainsi en raison de la forme en goupillon de sa tête fructifère. Dans un traité publié en 1729 MICHELLI dénombre déjà 9 espèces différentes d'Aspergillus. Les pneumopathies aspergillaires furent les premières Aspergilloses isolées, d'abord chez les oiseaux (MEYER 1815, DESLONCHAMP 1841) puis chez l'homme (SLUYTER 1847). DIEULAFOY décrit la pseudo-tuberculose aspergillaire des gaveurs de pigeons en 1897. Son élève, RENON, introduit en 1893-1895, la notion d'Aspergillose primitive et secondaire sur la présence ou l'absence de lésion pré-existante dans le poumon.

La deuxième grande forme anatomo-clinique des Aspergilloses pulmonaires a été décrite par DEVE en 1938. C'est le mégamycétome, "truffe" mycélienne située dans une ectasie bronchique. 15 ans plus tard naît la théorie de l'Aspergillome bronchectasiant proposée par MONOD, PESLE, LABEGUERIE (1952). Le mycétome, par son développement dans une bronche, serait capable de créer une bronchectasie. Cependant, en 1957, MONOD révise sa théorie et pense que la quasi totalité des Aspergillomes se logent dans des cavités pré-existantes. Pour LAHOURCADE, l'Aspergillome bronchectasiant ne peut se constituer dans une bronche saine.

En 1962, cet auteur propose une nouvelle théorie pathogénique de l'Aspergillose intra-cavitaire.

Par ailleurs, en 1952, HINSON, MOON, PLUMMER individualisent l'aspergillose bronchique muco-membraneuse et l'aspergillose allergique. L'aspergillose bronchique obstructive ne fut décrite que 10 ans plus tard par MEYER et RAPAUD.

La biologie n'apporte son concours diagnostique que tard dans l'histoire des Aspergilloses pulmonaires. PEPYS en 1959 met en évidence, dans le sérum des malades atteints d'Aspergillose bronchique des précipitines spécifiques d'Aspergillus fumigatus. Entre 1960-63, DROUET,SEGRETAIN étudient ces précipitines en milieu gélosé. GUERNEZ-RIEUX, VOISIN et coll utilisent l'immunoélectrophorèse pour le diagnostic des Aspergilloses broncho-pulmonaires.

Depuis une dizaine d'années environ, le problème majeur posé par l'Aspergillose pulmonaire est celui des Aspergilloses parenchymateuses aigues dont la fréquence ne cesse d'augmenter.

En 1974, De Koster et coll ajoutent aux nombreux facteurs favorisants connus de cette redoutable affection, les bronchopathies chroniques.

-=-=-=-=-=-=-

MATERIEL D'ETUDE

Recrutement anatomo-pathologique et enquête clinique

Notre étude sur les Aspergilloses pulmonaires porte sur 59 observations colligées au cours de ces 23 dernières années. De double provenance, elles se répartissent ainsi :

- d'une part, 47 pièces d'exérèse chirurgicale adressées au laboratoire.

  Les interventions chirurgicales ont été, pour la plupart, effectuées par le Dr DAUMET à l'hôpital d'Eaubonne et dans son service de chirurgie thoracique à l'hôpital Saint Joseph. Les autres pièces chirurgicales proviennent de malades du service du Professeur BARIETY à l'Hôtel Dieu, opérés par le Docteur O. MONOD. Les 47 pièces comprennent : 6 pièces de pneumonectomie, 34 pièces de lobectomie, 7 pièces de segmentectomie.

- d'autre part 12 vérifications anatomiques de malades décédés dans les différents services de l'hôpital de Bicêtre.

Pour chaque observation, nous avons essayé d'obtenir le maximum d'informations par l'étude du dossier clinique (recherche d'une affection pulmonaire pré-existante, traitements suivis, symptômes et lignes de la maladie aspergillaire), par l'étude des clichés radiologiques, par l'analyse du tableau biologique (sérologie).

Technique d'examen des pièces

Les pièces d'exérèse chirurgicale et les poumons d'autopsie ont été disséqués selon l'axe des bronches, après fixation dans le formol à 15 %.

Les prélèvements, inclus en paraffine, ont tous été colorés par l'hématéine éosine. Pour certaines observations, nous avons utilisé les colorations par le GOMORI, le GROCOTT, le VILDER, le P.A.S., le trichome de MASSON au bleu.

Le problème de l'étude mycologique

Les pièces d'exérèse chirurgicale livrées au laboratoire dans un bain de formol à 15 % n'ont malheureusement pu bénéficier d'une étude mycologique.

Il en est de même des pièces autopsiques où le diagnostic fut une surprise d'analyse histologique systématique. Tous les viscères (sauf le cerveau) ont été, par ailleurs, analysés à la recherche d'une autre localisation de la maladie.

DONNEES GENERALES SUR ASPERGILLUS

A) ENDEMIOLOGIE - EFFET PATHOGENE

L'Aspergillus, champignon filamenteux, fréquent saprophyte des voies respiratoires de l'Homme, appartient à la classe des ascomycètes, famille des aspergillacées.

Très répandu dans la nature, le genre aspergillus dont on a dénombré de nombreuses espèces est connu partout dans le monde (cosmopolitisme).

Il se reproduit selon le mode asexué, par la germination de spores. Les spores, très résistantes, en particulier à la dessication (41) se développent en saprophytes sur les sols humides, les débris végétaux, les graines, les moisissures. Elles y trouvent le carbone, l'azote (nitrates sels d'ammonium, acides aminés) nécessaires à leur croissance (17) (49). Les spores sont souvent présentes dans la nourriture que nous ingérons (8).

Très légères, les spores sont véhiculées par le vent, avec les poussières.

La pénétration des spores dans l'organisme humain se fait essentiellement par inhalation. Mais une pénétration cutanée est possible à l'occasion de l'effraction de la barrière protectrice que constitue la peau (8), et on a ainsi décrit des otomycoses et des kératites à aspergillus.

Véhiculées dans le tractus respiratoire, les spores n'y déterminent habituellement aucune lésion. La découverte de quelques spores, ou de quelques filaments lors de l'analyse isolée d'une expectoration, ne doit donc pas suffire à faire poser le diagnostic d'aspergillose.

Saprophyte habituel, Aspergillus peut manifester une action "pathogène" dans certaines circonstances. Il mérite ainsi le qualificatif de champignon opportuniste à lui attribué par les auteurs anglo-saxons (8).

Les circonstances favorisant l'éclosion d'une aspergillose sont nombreuses et on incrimine diversement :

- La densité des spores dans l'air ambiant et la fréquence des inhalations. On introduit ici la notion de profession exposée : Maladie des gaveurs de pigeons autrefois ; fermièrs , ouvrièrs du textile plus récemment.

- L'influence du terrain (désordres métaboliques, diabète, déficit immunologique, hémopathie, lésion pulmonaire pré-existante).

- L'influence d'une thérapeutique (chimiothérapie anti-tuberculeuse, anti-mitotique, antibiothérapie générale, corticothérapie, immunosuppresseurs, transplantation d'organes, ventilation artificielle, cathétérisme.)

L'aspergillose constitue avant tout une affection de l'appareil respiratoire (trachée - bronches - parenchyme pulmonaire) mais, dans certaines circonstances, elle peut diffuser dans tout l'organisme.

Comment l'aspergillus manifeste-t-il son effet pathogène ?

A. Gentillini met en cause 2 phénomènes principaux (22) :

. une action mécanique : par son développement, le champignon comprimerait les structures de voisinage.

. une action toxique : Aspergillus fumigatus secrète une toxine hémolysante et nécrosante, et des toxines bactériostatiques : la fumigatine et la fumigacine.

Mais on peut évoquer également une action enzymatique : les champignons libèrent habituellement beaucoup d'enzymes dans les milieux où ils cultivent. Mais ce mode d'action n'est pas démontré pour le genre aspergillus.

Enfin l'action inflammatoire et immunologique est réelle (21) : les champignons suscitent volontiers une réaction à corps étrangers (21). D'autre part le granulome inflammatoire rencontré dans beaucoup de mycoses (et dans l'aspergillose) résulte pour de nombreux auteurs d'une réaction d'hypersensibilité retardée.

B) MYCOLOGIE

La plupart des champignons pathogènes pour l'homme sont dimorphiques (histoplasma, coccioïdo-mycoses, blastomycoses).

En culture, ces champignons se développent sous leur forme saprophyte : filaments, spores. Leur aspect, dans les tissus, in vivo, est tout à fait différent. Ils croissent sous la forme de levures : c'est la phase parasitaire du champignon.

Ainsi, en culture, (in vitro), il est difficile de reproduire les aspects mycologiques constatés dans les tissus et inversement.

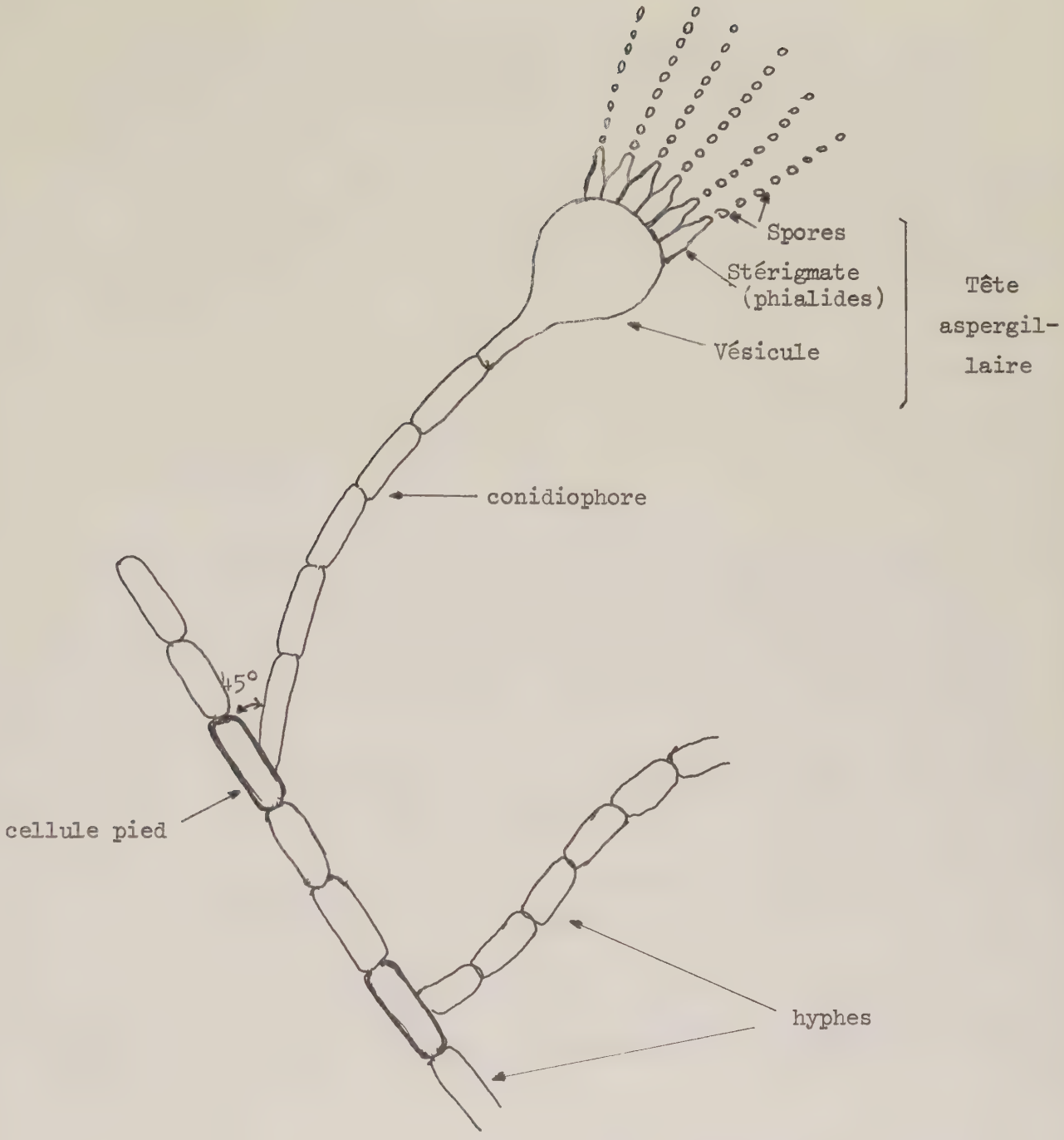
Aspergillus, occasionnellement pathogène pour l'homme, n'est pas un champignon dimorphique.

Si les aspects observés en culture et dans les tissus n'apparaissent pas tout à fait identiques, ils se ressemblent, et il n'existe pas de réelle phase parasitaire pour Aspergillus.

En culture, la silhouette du champignon est caractéristique. Il se compose de filaments (hyphes) délicatement incurvés, de calibre régulier (3 à 5 microns de diamètre) et cloisonnés en de nombreuses cellules fungiques. Chaque cellule fungique est limitée par une membrane cellulosique ou chitineuse.

Fréquemment ramifiés (l'angle entre chaque branche de ramification avoisine 45°), ces filaments donnent naissance par dichotomie au niveau d'une "cellule pied", à d'autres hyphes d'aspect identique appelés conidiophores.

Dans la plupart des espèces aspergillaires (sauf fumigatus), la cellule pied est une cellule fungique plus volumineuse, à membrane cytoplasmique épaisse. Elle serait caractéristique du genre aspergillus lorsqu'on la découvre. Elle jouerait essentiellement un rôle nutritionnel (44).


Spores
Stérigmate
(phialides)
Vésicule
Tête
aspergil-
laire
conidiophore
45°
cellule pied
hyphes

Chaque conidiophore porte une tête aspergillaire, organe de fructification asexuée du champignon. La tête aspergillaire se compose de 3 parties :

- La vésicule, terminaison renflée du conidiophore porte les phialides ou (stérigmates), petits organes spiculés dont la disposition en une ou deux couronnes est caractéristique pour les principales espèces aspergillaires.

- A l'extrêmité distale des stérigmates, les spores se disposent, en chaînettes : elles naissent par bourgeonnement des phialides. Les espèces aspergillaires les plus fréquemment rencontrées en pathologie humaine sont : (49)

  Aspergillus fumigatus (une série de stérigmates serrés, parallèles au grand axe du conidiophore qui est lisse).

  Aspergillus nidulans (2 séries de stérigmates recouvrant 1/3 ou 2/3 de la vésicule)

  Aspergillus flavus (1 ou 2 séries de stérigmates, ou alternance des 2, conidiophores rugueux).

  Aspergillus niger (1 puis 2 séries de stérigmates, vésicules globuleuses (20 à 50 microns), spores rugueuses.)

Dans les tissus, les filaments, de 4 à 6 microns de diamètre, présentent, comme en culture, un aspect cloisonné et se ramifient en formant un angle de 45°.

Ils semblent vides de tout cytoplasme, mais leur membrane, soulignant leur calibre régulier se colore bien par le gomori - grocott, l'hématéine éosine, le trichrome de Masson (au bleu). Le PAS ne colore que très faiblement le champignon.

Enchevêtrés, les filaments peuvent ébaucher une disposition radiaire (aspergillome), mais il n'est pas rare de rencontrer des fragments isolés et pauvrement ramifiés, en particulier dans les lésions d'aspergillose aiguë invasive.

Les têtes aspergillaires sont beaucoup plus rarement observées dans les tissus que dans les milieux de culture. Leur présence permet de poser le diagnostic d'aspergillose avec certitude.

Ségretain et Pena signalent la possibilité d'observer des aspects dégénératifs de l'aspergillus sous la forme de branches abortives ou de vésiculations pouvant atteindre 20 microns de diamètre (43 § 38).

Diagnostic différentiel. A partir des caractères que nous venons d'énumérer, il devient relativement facile d'éliminer :

- une mucormycose : où les hyphes, courtes, de diamètre irrégulier (6 à 50 µ), non cloisonnés, peu ramifiés, ont un tropisme vasculaire très net.

- une candidose : les hyphes sont plus fines, septées et la membrane cytoplasmique s'invagine à hauteur des septa.

On saura qu'il est possible de constater l'association d'une aspergillose à une autre mycose, en particulier à une candidose.

Lésions tissulaires élémentaires. Dans les tissus, aspergillus détermine des lésions qui ne sont pas spécifiques.

On rencontre fréquemment des lésions vasculaires (congestion, endartérite, thrombose), nécrosantes (parfois d'aspect caséeux), fibreuses, suppurées, granulomateuses.

On saura y rechercher les filaments par la coloration de Grocott lorsqu'ils n'apparaissent pas d'emblée évidents sur les colorations standard. On évitera ainsi de poser les diagnostics erronés de tuberculose, abcès banal, ou infarctus (8) (14).

C) DIAGNOSTIC

Le laboratoire offre au clinicien, afin qu'il puisse accéder rapidement au diagnostic, un grand choix d'examens complémentaires.

Jusqu'en 1960, le diagnostic de maladie aspergillaire reposait sur la mise en évidence du champignon par les seuls examens mycologiques (examen direct, culture).

Depuis cette date et actuellement, les méthodes de diagnostic immunologique sérologique (double diffusion sur gélose, immunoélectrophorèse, immunofluorescence, électrosynérèse) sont en plein essor.

Fidèles et spécifiques, ces dernières permettent de poser le diagnostic à la fois du genre aspergillus et de l'espèce en cause.

I - LES EXAMENS MYCOLOGIQUES. LE DIAGNOSTIC MORPHOLOGIQUE DES ASPERGILLOSES.

Ils ne sont pas tombés en désuétude depuis l'avènement de la sérologie. La recherche du champignon à l'état frais par l'examen direct est toujours suivie d'un ensemencement de milieux de culture.

1/ RECHERCHE DU CHAMPIGNON PAR L'EXAMEN DIRECT

L'analyse porte sur les produits de sécrétions de l'arbre trachéo-bronchique.

Le lieu du prélèvement, afin de diminuer le risque de ramasser un aspergillus saprophyte a fait l'objet de nombreuses discussions.

Il est facile d'analyser les produits de l'expectoration (crachats). Mais il faut savoir que la découverte de spores ne constitue pas un argument formel de maladie aspergillaire. Il peut simplement ne s'agir que d'une souillure.

Plus évocatrice est la découverte de filaments et surtout de têtes aspergillaires lors de recherches répétées.

Ainsi, les auteurs sont-ils nombreux à accorder plus de valeur aux prélèvements sous endoscopie, par bronchoaspiration, biopsie, voire lavage ou brossage bronchique.

Enfin, certaines cavités aspergillaires creusées en plein parenchyme ne sont pas en communication directe avec l'arbre bronchique et/ou n'éliminent pas de filament mycélien. Dans ces cas où l'analyse des sécrétions reste désespérément négative, quelques auteurs ont alors eu recours au prélèvement in situ par ponction transpariétale.

Cette méthode est hautement plus traumatisante, mais l'isolement de l'aspergillus y revêt, bien sûr, une valeur absolue.

2/ LA CULTURE

En culture (42), aspergillus nécessite pour sa croissance, un milieu aérobie, riche en carbone, à température optimale comprise entre 30 et 37°C selon les espèces.

Sur milieu de Sabouraud, le champignon pousse en 24 - 48 heures.

Les colonies se colorent en 3 à 4 jours du fait de la production de pigment au niveau des spores.

L'identification de l'espèce aspergillaire en cause nécessite parfois un repiquage en milieu de Czapeke (milieu chimiquement défini dont la source d'azote est minérale et la source de carbone du saccharose).

. Les colonies d'aspergillus fumigatus, par exemple, se colorent en vert bleuté, puis en brun noirâtre au recto. Au verso, elles sont incolores, puis deviennent brun rougeâtre.

. Pour aspergillus nidulans les colonies sont vertes au recto, rouge pourpre au verso.

. Aspergillus niger se colore en rouge sombre au recto, il est incolore ou jaune vif au verso.

. Aspergillus flavus se colore en vert jaunâtre au recto, jaunâtre à brun au verso.

II -LE DIAGNOSTIC IMMUNOLOGIQUE DES ASPERGILLOSES

1) La pénétration d'Aspergillus dans l'organisme entraîne une série de REACTIONS, véritable expression de notre immunité naturelle.

Il s'agit : - des réactions de défense cellulaires (responsables d'un granulome inflammatoire au point de pénétration du champignon).

- des réactions de défense humorale aboutissant à la production d'anticorps. Elles jouent un rôle capital lors du diagnostic sérologique de la maladie aspergillaire.

2) Les tests d'ALLERGIE CUTANEE ou muqueuse à l'antigène aspergillaire ne sont plus utilisés.

3) Les METHODES SEROLOGIQUES sont actuellement en plein essor. Elles ont pour but la mise en évidence de précipitines spécifiques dans le sérum des malades atteints d'Aspergillose.

Trois techniques sont utilisées en pratique :

- La double diffusion dans la gélose selon la technique d'Ouchterlony.
- L'immunoélectrophorèse.
- L'immunofluorescence et, plus accessoirement, l'électro - synérèse.

a/ LA DOUBLE DIFFUSION DANS LA GELOSE

Pour chaque sérum, on utilise 3 techniques de routine :

. La macrométhode et la microméthode ne diffèrent que par le calibre des pertuis creusés, en cercle, dans la gélose et destinés à l'antigène. Le sérum du malade est déposé dans un trou, au centre de la boîte de Pétri. Les bandes de précipitation, témoins de la réaction spécifique antigène-anticorps, lues entre le 2e et le 10e jour, varient selon le taux d'anticorps et la qualité des antigènes.

. La technique du gradient donne des résultats plus fidèles. Un sillon central contient le sérum. Les antigènes sont disposés à distance variable du sérum. Les arcs de précipitation obtenus apparaissent plus nets.

Par la méthode de diffusion, le diagnostic d'Aspergillose est certain au-delà de 2 - 3 arcs de précipitation. La présence d'un seul arc nécessite l'étude en immunoélectrophorèse.

b/ L'IMMUNOELECTROPHORESE, selon la technique de Grabar et Williams, méthode moins sensible que la précédente, permet une analyse qualitative des traits de précipitation.

Dans un sillon central, on dispose le sérum à tester après avoir fait migrer une goutte d'antigène dans un champ électrique. La réponse consiste en l'apparition d'arcs de précipitation. Biguet et coll (cité par DROUET (17)) ont localisé 4 arcs particulièrement significatifs, supports d'activités enzymatiques. Un de ces arcs présent dans 100 % des cas est doué d'activité chymotripsique (48).

La réaction d'immunoélectrophorèse est fidèle : il n'existe pratiquement pas de faux positif et dans une statistique de Voisin (46), les résultats furent négatifs 3 fois sur 58 cas d'Aspergillose authentique. 1 seul arc de précipitation ne constitue qu'un argument de présomption du diagnostic. Au moins 2 arcs apportent une certitude diagnostique.

La réaction d'immunoélectrophorèse est aussi utilisée lors de la surveillance du traitement de l'Aspergillose pulmonaire. En particulier, après exérèse chirurgicale du foyer aspergillaire, on observe la disparition des précipitines du sérum en 3 à 6 mois. Au-delà de ce délai, la persistance de ces anticorps doit faire suspecter un foyer résiduel.

c/ L'IMMUNOFLUORESCENCE permet une reconnaissance rapide du champignon et le dépistage des anticorps.

a. La technique directe :
Un sérum anti-champignon marqué par un dérivé de la fluorescéine, est mis en présence, sur lame, d'un antigène champignon. Lorsque la réaction antigène - anticorps a bien lieu, elle devient visible en lumière fluorescente.

b. La technique indirecte est la plus utilisée :
Sur le frottis d'une culture de champignon, on ajoute un sérum anti-champignon, puis une antiglobuline spécifique

marquée à la fluorescéine. Si la fluorescence persiste après lavage, la réaction antigène - anticorps a bien eu lieu.

Les réactions d'immunofluorescence ont été appliquées à la recherche d'anticorps sériques anti-aspergillaires. Elle détecte les anticorps à des dilutions supérieures à 1/80 (parfois 1/320 et 1/640). Dans les sérums de sujets normaux, ces titres ne dépassent pas 1/20.

Mais cette méthode, rapide, (les résultats sont obtenus en 2 heures) ne permet pas le diagnostic d'espèce.

d/ Tout à fait récemment, l'ELECTROSYNERESE a été mise au point par Gentilini.

Cette méthode combine l'électrophorèse et la précipitation immunologique entre l'antigène et le sérum contenant des anticorps. Les gamma-globulines sont entraînées vers la cathode, les antigènes vers l'anode. La rencontre se traduit par un trait de précipitation que l'on observe vers la fin de la migration.

La réponse est obtenue en 24 - 48 heures.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

LES ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES DES ASPERGILLOSES PULMONAIRES

Au cours de ce chapitre seront étudiés, successivement, les aspergilloses diffuses, les abcès aspergillaires, les aspergilloses bronchiques, les aspergilloses intra-cavitaires et les aspergilloses pleurales.

A) LES ASPERGILLOSES DIFFUSES DU PARENCHYME PULMONAIRE

Ce chapitre comportera deux parties : les aspergilloses aiguës, pour lesquelles nous comptons huit observations, et les aspergilloses granulomateuses qui seront illustrées par une observation.

I.) LES ASPERGILLOSES AIGUES ET DIFFUSES DU PARENCHYME PULMONAIRE.

1) OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Observation n° 1

Mr CHA..., François, 76 ans, est atteint d'un cancer bronchique anaplasique à petites cellules. La traduction radiologique de la tumeur est une opacité de tout l'hémichamp supérieur droit et du médiastin. Au cours

de l'évolution s'installe un syndrome de compression cave supérieure et de compression bronchique. Non amélioré par Soludécadron et hémisuccinate d'hydrocortisone, le malade décède en état d'asphyxie au bout de 2 mois d'évolution.

La vérification anatomique a pu être réalisée.

La tumeur médiastino pulmonaire semble être à point de départ lobaire supérieur droit. Le lobe est envahi dans son entier et la bronche lobaire supérieure est engaînée de telle façon qu'il est impossible de retrouver sa lumière. Il faut noter que les lobes inférieur et moyen sont indemnes macroscopiquement de tout envahissement néoplasique. On trouve par ailleurs des nodules métastatiques surrénaliens et pancréatiques.

L'examen histologique objective le carcinome anaplasique à petites cellules. Le lobe inférieur droit est le siège d'une pneumopathie aigue aspergillaire. L'aspergillus se présente tantôt sous forme de quelques filaments isolés intra alvéolaires, tantôt sous forme de petites touffes en partie nécrosées. Aucune tête aspergillaire n'est reconnaissable.

Dans Le parenchyme pulmonaire avoisinant, les parois alvéolaires subissent une nécrose ischémique et des lésions d'alvéolite fibrineuses sont intenses. Il n'y a pas de thrombose. Non loin, on trouve des zones d'alvéolite purulente. Dans les 2 lobes pulmonaires gauches s'entremêlent des images d'alvéolite oedémateuse, leucocytaire, purulente, de l'emphysème et des bronchectasies discrètes.

Au total : Cancer broncho-pulmonaire associé à une pneumopathie aspergillaire nécrosante de localisation différente.

Observation n° 2

Mr DOU..., André, 54 ans, est hospitalisé pour altération de l'état général, fièvre à 38°5, toux, expectoration, dyspnée. Aucun antécédent notable n'est relevé.

A l'examen clinique : on entend des crépitants dans la base gauche.

La radiographie pulmonaire découvre une pneumopathie de tout le poumon gauche, prédominant à la base. Cette opacité apparaît excavée sur les tomographies.

Les hémocultures, les recherches de BK reviennent négatives. Sous antibiotiques (Totapen I.V.) la fièvre persiste, et le malade décède, la symptomatologie restant inexpliquée.

Curieusement, les anomalies macroscopiques prédominent dans le poumon droit. Les lésions se présentent sous la forme de 2 infarctus blancs l'un dans le lobe moyen, l'autre dans le lobe inférieur droit. Les 2 poumons sont à la fois emphysémateux (bulles de 1 à 2 mm de diamètre) et denses.

Les lésions microscopiques sont identiques dans les lobes moyen et inférieur droits. De nombreuses touffes aspergillaires florides se greffent sur des parois alvéolaires très altérées. Sur les filaments, bien figurés, aucune tête aspergillaire n'est identifiable.

Au voisinage des filaments aspergillaires, le parenchyme pulmonaire est le siège d'une nécrose ischémique massive mêlée à des images d'alvéolite fibrineuse. Parfois, les parois alvéolaires ont totalement disparu, laissant de petites plages de parenchyme optiquement vides. En plein centre des lésions ischémiques, des artères à parois infarcies contiennent des thromboses suppurées, non colonisées par Aspergillus.

En périphérie, on observe des lésions d'alvéolite purulente très intenses, avec par place fonte du parenchyme et début d'excavation. Le parenchyme est par ailleurs emphysémateux.

Les lobes inférieur et supérieur gauches sont parsemés de plages atélectasiques et emphysémateuses. Le lobe supérieur droit est emphysémateux et oedémateux.

Au total : il s'agit d'une pneumopathie aspergillaire, à type d'infarctus blanc, avec thromboses suppurées.

Observation n° 3

Les renseignements concernant cette observation sont très pauvres car très anciens.

Mr LAG..., 60 ans, présente, en fin d'évolution d'une LLC, un syndrome de compression cave supérieure et des douleurs dorsales en ceinture. Décès.

Sont adressés au laboratoire, en plus de ces quelques renseignements cliniques, le bloc coeur et poumons pour examen.

L'étude des poumons met en évidence dans le lobe supérieur droit une cavité anfractueuse, sphérique, de 1 cm de diamètre, dont la bordure nette, présente, en certains points, des tâches blanchâtres. Autour de la cavité, dans le parenchyme, il existe également des tâches blanchâtres. Les lobes moyen et inférieur droits sont normaux.

Il existe au sommet du poumon gauche, une petite caverne de 2 cm de diamètre, contenant un peu de caséum et entourée de petits nodules caséeux. A la base du lobe inférieur, on note la présence d'une cavité kystique de 1 cm de diamètre.

Le coeur est normal.

La cavité du lobe supérieur droit correspond à un aspergillome développé dans une cavité bordée par un tissu nécrotique. La paroi, fibreuse, contient des artères pulmonaires thrombosées.

Le parenchyme avoisinant, emphysémateux par place, est envahi par les filaments mycéliens. L'aspergillus se greffe en filaments serrés parfois bien figurés, parfois délités (en touffes ou en nappes) sur des parois alvéolaires nécrosées. Des têtes aspergillaires et des spores sont visibles. Les alvéoles sont emplies de débris nécrotiques et de fibrine.

La cavité du sommet gauche est une caverne exsudative. Elle est cernée par plusieurs nodules caséofibreux. L'infiltration leucosique se manifeste par des manchons périvasculaires de cellules tumorales lymphocytaires et parfois plasmocytaires. Des caillots leucémiques ont été découverts dans la veine cave supérieure et l'aorte.

Au total : Tuberculose caséo-fibreuse et aspergillose pulmonaire terminale chez un malade atteint d'une hémopathie lymphoïde chronique.

Cette observation est intéressante car s'associent 2 aspects différents de la maladie aspergillaire :

- L'aspergillose intra-cavitaire ;
- L'aspergillose aigue parenchymateuse nécrosante, avec thrombose artérielle.

Observation n° 4

Mr LEC..., Raymond, 52 ans, est hospitalisé le 11.10.1969 pour une hépatite virale survenue au cours d'une cirrhose éthylique. Il existait un pré-coma hépatique (troubles de la conscience, flapping tremor, subictère). Sous corticoïdes, la situation s'améliore, mais la découverte d'un ulcère gastrique impose l'arrêt de la corticothérapie. Cet arrêt est bientôt suivi de la rechute de l'ictère avec élévation des transaminases. Apparaît aussi un syndrome fébrile (40°) attribué à une grippe. La radiographie du thorax est normale. Malgré la reprise des corticoïdes associés à une antibiothérapie, le malade décède en coma hépatique avec hyperthermie.

Vérification anatomique

- Dans le lobe supérieur du poumon droit, on trouve une petite zone d'hépatisation. Le lobe inférieur est criblé de petites formations de la taille d'un grain de mil.

- Le poumon gauche est macroscopiquement normal.

Par ailleurs, il existe : une cirrhose hépatique, des abcès dans les 2 reins, un ulcère de la petite courbure gastrique.

L'examen microscopique révèle dans le lobe supérieur droit, un foyer de pneumonie aigue aspergillaire. En effet, plusieurs touffes aspergillaires, tantôt en pleinelumière alvéolaire, tantôt arrimées aux parois apparaissent plus ou moins délitées et bien figurées.

Les parois alvéolaires sont en fonte nécrotique et les lumières contiennent de la fibrine et des débris nécrotiques. Parfois, quelques pertes de substance sont ébauchées.

Le lobe moyen est le siège, en partie, d'un infarctus hémorragique,et en partie de lésions de pneumopathie aspergillaire identiques à celles décrites ci-dessus.

Dans le lobe inférieur, on trouve des petites zones d'alvéolite hémorragique sans aspergillus.

Le poumon gauche est emphysémateux, oedémateux et congestif dans l'ensemble.

Les abcès des reins sont des micro-abcès banals. La lésion gastrique est un ulcère subaigu accompagné d'une gastrite hyperplasique et hémorragique. Le foie est bien le siège d'une cirrhose nodulaire.

Au total : Pneumopathie aspergillaire ayant déclenché un coma hépatique, cause du décès chez un cirrhotique éthylique.

Observation n° 5

Mr MOR..., Joseph, 61 ans, est admis le 14.12.71 pour épisode de dyspnée aiguë.

Les antécédents de ce sujet portugais sont mal connus. On sait seulement qu'il fume environ 60 cigarettes par jour (bronchite chronique).

- L'examen clinique constate une dyspnée asthmatiforme avec cyanose, sans toux, sans expectoration, sans fièvre. Les radiographies thoraciques montrent des images réticulo-nodulaires de la base gauche et sous-hilaires droites plus discrètes.

Les gaz du sang révèlent une alcalose, hypoxie, hypocapnie. Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles.

Le diagnostic de bronchopneumopathie aiguëest posé ; un traitement antibiotique et une oxygénothérapie sont prescrits. D'autre part, le malade reçoit 50 mg d'hydrocortisone toutes les 6 heures.

Après une brève rémission clinique, la rechute se produit et un état de détresse respiratoire aiguë s'installe. Le malade est intubé.

Les radiographies pulmonaires mettent alors en évidence des images en mie de pain, pommelées, diffuses.

Le décès survient le 22.12. par collapsus.

La vérification anatomique retrouve, au niveau des 2 poumons, une dissémination de foyers plus ou moins arrondis, de taille variable, inégalement distribués. Ils apparaissent blanchâtres, plus ou moins nécrosés, entourés d'un halo rouge.

Le lobe supérieur droit est emphysémateux.

Analyse histologique

Le lobe supérieur droit est le siège d'une pneumonie réticulée atrophique, d'une alvéolite oedémateuse massive, mais aussi macrophagique et fibrineuse.

La muqueuse des bronches est abrasée et des débris muco-purulents encombrent la lumière.

Le lobe moyen est occupé par de larges plaques de nécrose ischémique parfois excavées et par une alvéolite fibrineuse et purulente ; le tout est colonisé par des filaments aspergillaires. On y observe également des lésions de bronchite aspergillaire. La bronche, dont l'épithélium est abrasé, est emplie de débris nécrotico-purulents. Elle contient une touffe aspergillaire bien figurée. La péribronche est indemne.

Le lobe inférieur droit est le siège d'une pneumopathie aiguë et d'un emphysème.

Le lobe supérieur gauche comporte des lésions de bronchite et de pneumonie aspergillaires identiques à celles que nous venons de décrire. Nous y avons observé des thromboses vasculaires non colonisées.

Dans le lobe inférieur gauche, congestif, on trouve un infarcissement hémorragique intense et de l'emphysème.

Au total :-Pneumopathie aspergillaire mortelle, nécrosante, excavée avec thromboses vasculaires suppurées.

-Bronchite aspergillaire.

Observation n° 6

Mr PRU..., Paul, 67 ans, est hospitalisé le 7.12.70 pour hémiplégie gauche brutale sans perte de connaissance.

Le malade est mis sous traitement : célestene et ACTH. Le traitement est bien vite suspendu à l'occasion d'une hémorragie digestive.

Le 16.12.70, apparaissent une fièvre à 38°, des signes d'encombrement respiratoire. Il existe une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (20.800 95 %). L'analyse des gaz du sang montre une hypoxie importante (55 mm Hg), une alcalose métabolique et respiratoire pH = 7,51 pa CO_2 = 34 mm Hg.

Les radiographies du thorax ne révèlent qu'une discrète opacité à limite floue du sommet droit. L'encombrement pulmonaire devient majeur et, en plus, on note un teint grisâtre, une altération sévère de l'état général.

L'exitus survient le 21.12.70.

- L'examen macroscopique des poumons révèle que le lobe supérieur gauche, en grande partie atélectasié, est parsemé d'abcès dont certains sont en voie d'évacuation. Leur taille varie de 3 mm à 25 mm de diamètre environ. Ces abcès se retrouvent dans le lobe inférieur gauche et les 3 lobes droits. Ils suivent les axes broncho-vasculaires en général.

On trouve, par ailleurs, un ulcère bulbaire perforé bouché dans la vésicule biliaire, une cirrhose hépatique, un ramollissement de la région lenticulaire striée droite.

- L'histologie découvre des lésions de pneumopathie aspergillaire excavée, identiques au niveau des 5 lobes pulmonaires.

La pneumopathie aiguë se manifeste par de l'alvéolite fibrineuse, hémorragique, purulente, avec rupture des parois alvéolaires réalisant de véritables micro-abcès. L'aspergillus, en touffes, floride, s'implante sur les parois alvéolaires en nécrose de coagulation. Aucune tête aspergillaire n'a pu être identifiée.

Enfin, des thromboses suppurées, contenant des filaments mycéliens, obstruent les artères au centre des zones de nécrose.

Les bronches sont emplies de pus. Leur muqueuse est en métaplasie malpighienne.

Dans le lobe supérieur gauche, on note des foyers nodulaires caséofibreux de tuberculose ancienne.

Au total : Pneumopathie aiguë aspergillaire mortelle, nécrosante, excavée avec thromboses mycéliennes suppurées.

Observation n° 7

Mr RIC..., George, 61 ans, est hospitalisé pour crise comitiale (27.12.72).

Parmi les antécédents, on trouve : un éthylisme chronique, des épisodes de crise d'épilepsie, des troubles vestibulo cérébelleux attribués à un début de Gayet-Wernicke.

Le lendemain de l'hospitalisation, l'obnubilation persiste. La nuque est raide. Il existe une hypertonie des 4 membres. La ponction lombaire est normale. Le bilan hépatique est en faveur d'une cirrhose débutante.

Au cours de l'hospitalisation apparaît une fièvre à 38°5 puis 40°. Trois hémocultures et le culot urinaire reviennent stériles.

Il existe un encombrement des bases pulmonaires et sur la radiographie thoracique un aspect en mie de pain du champ droit est noté.

Le malade est mis sous antibiothérapie sans succès. Il décède le 11.1.73, les troubles neurologiques et respiratoires restant inexpliqués.

- La vérification anatomique attribue la cause du décès à un oedème cérébral avec engagement temporal et cérébelleux.

- Poumons : La partie postérieure du lobe supérieur gauche porte 3 foyers d'hépatisation grise de 25 mm de diamètre. Le lobe inférieur gauche et le poumon droit sont congestifs.

L'examen histologique découvre dans le lobe supérieur gauche une vaste plage de nécrose en partie excavée, réalisant des micro-abcès bourrés de fibrine et de débris nécrotiqués. Ces abcès apparaissent bordés par des filaments aspergillaires en touffes, tantôt bien figurés, tantôt en partie nécrosés. Aucune tête aspergillaire n'est visible ; par contre on trouve quelques rares thromboses vasculaires suppurées non colonisées.

Les autres lobes pulmonaires sont le siège de pneumopathie nécrosante, hémorragique et suppurée. Aucun filament aspergillaire n'y est identifiable.

Au total : Pneumopathie aspergillaire nécrosante excavée mortelle avec thromboses vasculaires.

Observation n° 8

Mme VER..., Christiane, 26 ans, atteinte d'un syndrome de Cushing par hyperplasie surrénalienne bilatérale (secondaire à un adénome hypophysaire) décède le 10.12.1969 des suites d'un collapsus et d'un oedème aigu pulmonaire. On note, 2 jours avant le décès, l'apparition d'une fièvre (38°5) accompagnée d'une dyspnée, d'un encombrement respiratoire, d'une tachycardie, de troubles de la conscience. Aucune radiographie pulmonaire ne figure dans ce dossier.

L'examen nécropsique met en évidence l'hypertrophie surrénalienne. L'hypophyse est prélevée (adénome papillaire).

L'analyse des poumons découvre une densification massive des lobes inférieurs, et une petite zone dense dans le lobe supérieur gauche.

La densification du lobe inférieur droit correspond histologiquement à des foyers de bronchopneumopathie aiguë suppurée banale.

L'examen microscopique identifie l'aspergillose dans les 2 lobes du poumon gauche.

. Dans le lobe inférieur, les lésions aspergillaires ne présentent aucune systématisation ; par contre les lésions du lobe supérieur se limitent à un foyer segmentaire.

. L'aspergillus centre des lésions de nécrose de coagulation du parenchyme. Il se présente sous la forme de filaments ramifiés, dispersés sans ordre, assez bien colorés par l'hématéine éosine. Parfois, les hyphes se ramassent en touffes dont quelques filaments périphériques apparaissent nécrosés. L'identification de têtes conidiennes atteste de la vitalité du champignon.

. Dans ce parenchyme, très altéré, nous observons des thromboses vasculaires suppurées, ici non colonisées par les filaments.

. Les lumières alvéolaires, surtout en périphérie, sont emplies de polynucléaires, de fibrine, de débris nécrotiques.

. A distance on observe, au sein d'un parenchyme congestif, des foyers de pneumopathie aiguë suppurée.

Au total : Aspergillose parenchymateuse aiguë mortelle à type de pneumonie nécrosante avec thromboses vasculaires.

---

2) CARACTERES ANATOMO-PATHOLOGIQUES

Ces huit observations nous permettent maintenant de dégager les différents aspects anatomo-pathologiques des aspergilloses parenchymateuses aiguës et diffuses.

1°) CARACTERES MACROSCOPIQUES

a) CONSTATATIONS PERSONNELLES

Les caractères macroscopiques des aspergilloses aiguës et diffuses du parenchyme sont variés et peu évocateurs (cf. tableau).

Assez souvent, (3 cas) tout ou partie d'un lobe pulmonaire apparaît densifié (obs. n° 4, n° 7, n° 8). Ailleurs, (1 cas) l'aspect macroscopique évoque celui d'un infarctus blanc (obs. n° 2). Parfois, la lésion consiste en de petites tâches blanches de 1 à 3 mm de diamètre disséminées dans le parenchyme et ponctuant la paroi d'une cavité (obs. n° 3). Certaines peuvent être cernées d'un liseré rouge (obs. n° 5). Dans 1 cas, on trouve, parsemés dans le parenchyme, des abcès, parfois en voie d'excavation (obs. n° 6). 1 fois, aucune anomalie macroscopique n'est décelée (obs. n° 1).

Ces lésions s'étendent à un lobe (obs. n° 1, n° 3, n° 7) ou à 2 lobes (n° 2, n° 4, n° 5, n° 8), non obligatoirement contigus.

Dans l'observation n° 5, tous les lobes sont atteints.

b) DONNEES DE LA LITTERATURE

L'aspergillose parenchymateuse aiguë représente la majorité des cas d'une statistique de YOUNG et coll. publiée en 1970. 98 cas d'aspergillose, comprenant 92 fois une localisation pulmonaire, ont été recueillis au National Health Institute of BETHESDA chez des malades atteints, pour la plupart, d'affections malignes (55). YOUNG et coll. décrivent ainsi les lésions macroscopiques qu'ils ont observées :

- Bronchopneumonie nécrosante : 30
- Infarctus pulmonaire hémorragique : 29
- Micro abcès miliaires : 9
- Abcès pulmonaires en foyers : 3

- Abcès solitaire : 1
- Pneumonie lobaire : 8 (réf. 57)

Ils relèvent, également, mais ceci est hors de notre propos, dans ce chapitre :

- Aspergillose bronchique : 1
- Granulome solitaire : 1
- Aspergillome : 1

DELARUE, DIEBOLD et NOURY (12), en 1971, dans une série de 11 observations d'aspergillose compliquant des leucoses, font état :

- de formations nodulaire pluri-acineuses plus ou moins étendues, blanchâtres, cernées par un liseré hémorragique ;

- de foyers d'hépatisation grisâtre parfois centrés par des cavités.

Ces auteurs signalent également 1 cas de bronchite aspergillaire et 1 cas de pleurésie et de péricardite aspergillaires associées.

En 1973, de KOSTER et coll. (10) colligent 11 cas d'Aspergillose broncho-pulmonaire aiguë se traduisant macroscopiquement, dans tous les cas, par un aspect de bronchopneumopathie (excavée dans 6 cas).

Cette courte revue de la littérature nous confirme le grand polymorphisme macroscopique de l'Aspergillose parenchymateuse diffuse et aiguë. Retenons toutefois la fréquence :

- des zones de densification focale ou lobaire ;
- des infarctus pulmonaires (blancs ou hémorragiques) ;
- des lésions abcédées multiples.

2°) CARACTERES MICROSCOPIQUES

a) CONSTATATIONS PERSONNELLES

L'étude histologique découvre les filaments mycéliens et les lésions du parenchyme que ceux-ci ont entraînées.

L'ASPERGILLUS. Dans toutes nos observations, le champignon semble "vivant", floride, parfois bien coloré par l'hématéine, ailleurs pâle mais à paroi visible.

L'analyse attentive permet de découvrir des têtes aspergillaires (obs. 3, 6, 8) faiblement colorées par l'hématéine. Outre le caractère actif du champignon, la présence de ces têtes certifie la nature aspergillaire des filaments.

Les filaments mycéliens apparaissent tantôt fins, effilés, régulièrement septés et ramifiés, tantôt dystrophiques, globuleux boursouflés.

Du point de vue topographique, l'aspergillus se présente sous trois aspects principaux.

Rarement, la truffe aspergillaire, logée en pleine lumière alvéolaire; semble n'entretenir aucun contact avec les parois des alvéoles.

Assez peu souvent, également, les filaments se dispersent ça et là, de manière isolée, au sein du parenchyme.

Dans la majorité des cas, le champignon s'implante directement sur la paroi alvéolaire. Cette implantation peut être, soit localisée (une touffe typique est alors réalisée), soit diffuse (le champignon s'étale le long de la paroi).

Tous ces aspects peuvent, en fait, s'associer pour réaliser des images très variées.

LE PARENCHYME PULMONAIRE est le siège de lésions intenses dont les aspects sont identiques quels que soient les caractères macroscopiques. Nous avons observé :

- des zones de nécrose ischémique
- des plages d'alvéolite fibrineuse et suppurée
- des foyers de broncho pneumopathie aiguë et suppurée, parfois excavés.
- des thromboses vasculaires suppurées, parfois colonisées par des filaments aspergillaires.

Ces lésions sont souvent associées, imbriquées, au sein d'un même foyer.

Les plages de nécrose ischémique constituent un dénominateur commun car elles sont présentes dans toutes les observations. Cette nécrose réalise typiquement une nécrose de coagulation aux limites tantôt nettes, tantôt floues. Les parois alvéolaires, dont les noyaux ont disparu, apparaissent comme gommées mais toujours visibles. Ces lésions se manifestent avec leur maximum d'intensité dans les zones d'implantation de l'aspergillus. L'excavation partielle de ces foyers de nécrose est fréquente, pratiquement toujours bordée de filaments.

6 fois sur 8, des thromboses artérielles suppurées centrent ou bordent ces lésions. Ces thromboses ne semblent colonisées par l'aspergillus que dans 1 cas. Elles s'accompagnent assez souvent de la nécrose ischémique des parois artérielles.

En périphérie, et parfois en pleine nécrose, les alvéoles sont bourrées de fibrine et de débris nécrotico-purulents. On note également une congestion des capillaires des cloisons interalvéolaires.

A distance, il n'est pas rare d'observer des lésions de pneumopathie aiguë suppurée banale.

Nous signalons dans une de nos observations (n° 3) l'association d'une aspergillose parenchymateuse à un aspergillome. Une observation à peu près identique est relatée par ALIPERTA et ROCCO (2). Ces auteurs signalent en plus des lésions aspergillaires granulomateuses diffuses dans le parenchyme. L'association Aspergillose aiguë § Aspergillome constitue-t-elle une coïncidence ou 2 stades évolutifs d'une même affection ? Il nous paraît hasardeux de répondre à cette question.

Les bronches sont le plus souvent emplies de muco-pus. Dans une observation, les bronches,dilatées, contiennent un aspergillus floride, envahissant les parois, et entraînant une nécrose murale identique à celle du parenchyme. Une bronchopneumopathie aspergillaire est ainsi réalisée.

Nous verrons plus loin les problèmes pathogéniques que cette observation pose.

En somme, contrastant avec les aspects macroscopiques protéiformes, l'analyse histologique des lésions d'aspergillose parenchymateuse aiguë et diffuse révèle des images monomorphes. Nos observations, en celà, concordent avec celles de la littérature.

b) DONNEES DE LA LITTERATURE

Comme le soulignent DESTOMBES (14) SYMMERS (47), les lésions du parenchyme pulmonaire, au cours de l'aspergillose aiguë, ne sont pas spécifiques. Mais dans certains cas, l'association de lésions vasculaires, suppurées, granulomateuses, nécrosantes, fibrineuses, rend l'étiologie fungique probable. La découverte du champignon autorise alors à poser le diagnostic, confirmé au besoin par la coloration de GOMORI-GROCOTT.

DELARUE, DIEBOLD, NOURY (12), d'une part, de KOSTER (10), DELARUE et ABELANET (11), SPENCER (45), PENA (38), YOUNG (55), d'autre part, décrivent, dans leurs observations, comme lésion fondamentale, une nécrose de coagulation parfois excavée, dans laquelle se développe l'aspergillus floride.

La zone de nécrose est circonscrite par des plages d'alvéolite parfois fibrineuse, nécrotique, ou purulente. Les images d'alvéolite purulente sont rares lorsqu'existe un déficit immunitaire (NOURY (34) YOUNG (55)).

La fréquence des thromboses vasculaires colonisées par les filaments aspergillaires est variable selon les auteurs. Mais la présence de thromboses vasculaires cruoriques simples semble constante dans toutes les séries.

La description topographique et morphologique que nous avons donnée coïncide avec celles de la littérature (12) (5) (10) (38). Nous ne rappellerons donc pas ici les différents aspects du champignon.

De l'avis de certains auteurs (BERTRAND (5) NOURY (34)), la présence de têtes aspergillaires dans les lésions semble rare. Leur recherche patiente fut positive 3 fois sur 8 dans notre série.

Nous n'avons jamais observé les aspects de l'Aspergillose parenchymateuse à évolution chronique décrits par PENA (38) et par les auteurs cités par lui (TAKANO 1962, ROSS 1961). Ces lésions, à vrai dire rares, sont identiques à celles de l'Aspergillose aiguë, mais ont tendance à être cerclées par de la fibrose.

3°) LES FOYERS METASTATIQUES EXTRA-PULMONAIRES

Comme nous l'avons déjà indiqué, nous n'avons découvert aucune localisation extra-pulmonaire dans nos observations d'aspergillose parenchymateuse aiguë.

L'aspergillose disséminée est une affection rare. En 1971, PENA en dénombre 81 cas publiés entre 1939 et 1968 dans la littérature mondiale dont 71 avec atteinte pulmonaire.

Lorsqu'il existe un foyer pulmonaire, celui-ci est habituellement considéré comme primitif, les autres viscères étant atteints par dissémination hématogène (PENA (38), DELARUE et coll. (12), par l'intermédiaire d'un thrombus colonisé (SPENCER (45) ou par propagation de voisinage (DELARUE et coll. 12).

Après les poumons, les organes le plus souvent atteints sont (avec une fréquence variable selon les auteurs) : le coeur, le cerveau, les reins, le foie, la thyroïde, la rate, le tube digestif.

Macroscopiquement, les lésions réalisent volontiers des aspects infarctoïdes. Histologiquement, elles reproduisent celles observées dans les poumons (plages de nécrose de coagulation centrées par les filaments aspergillaires).

II.- LES ASPERGILLOSES GRANULOMATEUSES DU PARENCHYME PULMONAIRE

Parmi nos 59 observations d'aspergillose pulmonaire, 1 cas nous permet d'illustrer ce chapitre. Nous avons noté, qu'au cours de l'évolution d'une aspergillose intra-cavitaire, l'aspergillus, fait exceptionnel, pénétrait le parenchyme. Les filaments, situés au contact de la coque scléreuse de la cavité, centraient un granulome composé de plasmodes cernés par une couronne lympho-plasmocytaire.

Ce granulome tuberculoïde semble ne pas pouvoir s'observer lorsque les mécanismes de défense immunitaire du malade sont affaiblis (SPENCER (45)).

Les images de granulome aspergillaire intra-parenchymateux apparaissent rares (1 cas de la série de YOUNG, 1 cas de notre série), contrairement à ce que l'on observe au cours de l'histoplasmose, de la coccidioïdomycose, des actinomycoses ou du poumon des fermiers.

En effet, ces maladies s'expriment, dans les poumons, par des réactions granulomateuses intenses (11).

Les granulomes aspergillaires, s'observent particulièrement en pédiatrie. NEIMANN (33), en 1965, collige 5 cas infantiles dans la littérature et relate un cas personnel survenu chez une fillette de 2 ans après une coqueluche : la biopsie pulmonaire permit d'authentifier de nombreux granulomes épithélioïdes et macrophagiques centrés par le champignon, bordés de lymphocytes et de plasmocytes. Une nouvelle biopsie, après traitement antifungique, mit en évidence le passage à la chronicité des lésions (apparition d'une sclérose périphérique).

III.- AU TOTAL

Deux grands tableaux résument les principaux aspects anatomopathologiques de l'aspergillose diffuse du parenchyme pulmonaire.

1/ L'aspergillose granulomateuse, d'une exceptionnelle rareté, se caractérise par son évolution vers la chronicité (sous traitement).

2/ L'aspergillose aiguë et diffuse est beaucoup plus fréquente, et aussi plus grave : elle se présente, dans nos 8 observations, comme une pneumopathie ou bronchopneumopathie,terminale, et peut être rendue directement responsable du décès 7 fois.

L'intensité des lésions nécrosantes du parenchyme (dont nous essayerons de comprendre la pathogénie) et la possibilité d'une dissémination hématogène (dont rendent compte les thromboses vasculaires colonisées par le champignon) expliquent pour une large part le pronostic redoutable de cette affection.

		Aspect macroscopique	Nombre de lobes atteints
obs. n° 8	VER.	Densification	2
obs. n° 5	MOR.	Foyers blancs§ (liseré rouge)	2
obs. n° 6	PRU.	Lésions excavées	5
obs. n° 3	LAG.	Tâches blanches	1
obs. n° 1	CHA.	Pas d'anom.	1
obs. n° 2	DOU.	Infarctus blanc	2
obs. n° 4	LEC.	Densification	2
obs. n° 7	RIC.	Densification	1

		ASPERG. Têtes	NECROSE ISCHEMIQUE	N.Isch. EXCAVEE	Thrombose sans Asper	Thrombose + Aspergillus
obs. 8	VER.	+	+	±	+	?
obs. 5	MOR.	0	+	+	+	
obs. 6	PRU.	+	+	+	+	+
obs. 3	LAG.	+	+		+	
obs. 1	CHA.	0	+		?	
obs. 2	DOU.	0	+		+ suppurée	0
obs. 4	LEC.	0 spores	+	+	0	0
obs. 7	RIC.		+	+	+ suppurée	0

B) LES ABCES ASPERGILLAIRES AIGUS

L'observation suivante illuste notre seul exemple d'abcès aspergillaire :

- Observation n° 9

Mr LEN..., Yves, 60 ans, présente, depuis une quinzaine de jours, un syndrome fébrile à 38° - 39° avec dyspnée et toux ne cédant pas sous traitement antibiotique (cyclines puis gentalline). La symptomatologie s'accentue rapidement ; apparaissent une cyanose des extrêmités et une agitation conduisant à l'hospitalisation. A son arrivée aux urgences, le malade est en grande insuffisance respiratoire. On note une cyanose, une polypnée à 48/mn, des râles crépitants bilatéraux diffus. Il n'y a pas de signe de défaillance cardiaque droite.

Le diagnostic d'O A P fébrile est évoqué mais l'E.C.G. et la radiographie pulmonaire révoquent ce diagnostic. Le malade décède au bout de 20 minutes de réanimation. Parmi les antécédents,on note une cirrhose éthylique, une H.T.A. non traitée, une goutte non traitée.

La vérification anatomique fournit les renseignements suivants :

Le poumon gauche est discrètement densifé dans l'ensemble. Dans le lobe supérieur, on note 2 petits nodules blanchâtres, mal limités. Le lobe inférieur contient quelques bulles d'emphysème sous pleural.

Le poumon droit est discrètement dense et congestif. L'artère lobaire moyenne contient un caillot fibrino-cruorique.

Examen histologique : Un seul des 2 nodules du L S G (lobe supérieur gauche) a été prélevé et analysé. Il correspond à un abcès aigu aspergillaire. Le parenchyme est creusé d'une cavité dont la lumière, emplie de débris nécrotico-purulents, contient des filaments aspergillaires désorganisés, faiblement

colorés par l'hématéine-éosine. Au sein de l'amas mycélien, on reconnaît plusieurs têtes aspergillaires portant stérigmates.

La bordure de la cavité, assez épaisse, est constituée d'un film nécrotico-purulent non colonisé par les filaments. La lésion ne comporte pas de paroi propre et aucune structure bronchique n'y est individualisable.

Le parenchyme pulmonaire avoisinant est le siège d'une alvéolite fibrineuse et aussi purulente. Les parois alvéolaires apparaissent tantôt nécrosées, tantôt congestives et fibreuses. La cavité s'ouvre dans une bronche de drainage revêtue d'un épithélium malpighien.

A proximité, une bronche contient, dans sa lumière, une truffe aspergillaire qui détermine des lésions nécrotiques que nous reverrons au chapitre des bronchites aspergillaires muco membraneuses. Dans les autres lobes, on trouve des lésions d'alvéolite oedémateuse, des micro-abcès non aspergillaires et une pneumonie réticulée hypertrophique.

o
o o

L'abcès aspergillaire du poumon est une entité anatomo-clinique rare. Parfois isolé, (1 cas sur 92 dans la série de YOUNG (55)), il s'agit le plus souvent de micro-abcès disséminés ou d'abcès en foyers. Pour ABELANET (1), les abcès aspergillaires ne seraient que la complication d'une Aspergillose bronchique, ou une localisation septicémique.

Dans notre observation, les images relevées correspondent bien à la définition d'un abcès aigu. On se trouve en présence d'une cavité néo-formée, bordée d'un exsudat fibrino-nécrotico-purulent et ne possédant aucune coque scléreuse. Le parenchyme pulmonaire avoisinant n'est le siège d'aucune réaction inflammatoire.

C) LES BRONCHITES ASPERGILLAIRES

Les bronchites aspergillaires se caractérisent par une inflammation aiguë des bronches, secondaire à la prolifération d'un Aspergillus.

Il s'agit donc d'une entité bien différente de l'Aspergillome intra-bronchectasique.

Nous étudierons successivement les bronchites aspergillaires proprement dites et les aspergilloses bronchiques allergiques.

I LES BRONCHITES ASPERGILLAIRES PROPREMENT DITES

1) OBSERVATIONS PERSONNELLES

- Observation n° 10

Mr CHA..., Paul, est opéré en 1974 pour une opacité radiologique diffuse du poumon gauche. Sur la pièce de pneumonectomie gauche qui nous est livrée, on trouve une tumeur endo et péri-bronchique, centrée par la bronche apicale du lobe supérieur. Cette tumeur émet des bourgeons ramifiés qui obstruent la bronche lobaire supérieure et les autres bronches de division. Les ganglions bronchiques sont envahis.

- L'examen histologique révèle que la tumeur est un carcinome épidermoïde, différencié, mature, dyskératosique. A la périphérie du bourgeon, obstruant la bronche lobaire supérieure, on identifie, dans la nécrose, de nombreux filaments mycéliens ramifiés, correspondant à un aspergillus. Le parenchyme pulmonaire est le siège d'intenses lésions d'alvéolite oedémateuse et macrophagique.

- Observation n° 11

Mr STE..., Joseph, 57 ans, sans antécédent personnel, est admis à l'hôpital de Bicêtre en Juin 74 pour une compression médullaire.

Le malade subit une laminectomie et on décèle une tumeur extra-durale de D5, de nature métastatique.

D'autre part, des biopsies d'adénopathies cervicales révèlent l'existence de métastases d'un épithélioma indifférencié.

Le 22 Juin apparaît une fièvre à 40°, mise sur le compte d'une infection urinaire (proteus-entérocoque).

De nouveaux épisodes fébriles se reproduisent en juillet. Les hémocultures, positives cette fois, poussent pour Protéus (3 - 7), pour pyocyaniques (le 27.7). La fièvre chute sous polyantibiothérapie.

En septembre 74, une fécalurie fait découvrir une fistule colo-vésicale, dont la cause reste obscure malgré de nombreuses investigations.

Le 15 octobre, la fièvre réapparaît et le 18.10, le malade fait un choc gram négatif. L'institution d'une transfusion, d'une antibiothérapie (Keflin - genta) et d'une corticothérapie en viennent à bout.

Une intervention chirurgicale sur la fistule est décidée, tant dans un but thérapeutique qu'étiologique.

La laparotomie révèle une péritonite par perforation vésicale et sigmoïdienne. Il n'y a aucune trace de cancer intra péritonéal. La suture de la vessie et un anus iliaque terminent l'intervention.

Le 21 octobre, la température monte à nouveau à 40°. Le teint est grisâtre. La radiographie pulmonaire montre une image sous hilaire droite, pommelée, à limites floues.

La numération sanguine révèle : 8400 GB, 3.570.000 GR, 400.000 plaquettes et une hémoglobine à 9,7 gr.

Le malade décède le 25.10.74.

La vérification anatomique est pratiquée. Il existe :

- une péritonite généralisée par perforation sigmoïdo-vésicale ;
- des ulcérations aiguës gastriques ;
- une hypertrophie cardiaque globale ;
- des ganglions cervicaux d'allure métastatique;
- dans les 2 poumons, des foyers de densification parenchymateuse

et de suppuration bronchique épars. Les lésions prédominent dans le lobe supérieur droit.

A l'examen microscopique on trouve, dans le lobe supérieur gauche, un foyer de bronchite aspergillaire.

La lumière bronchique contient des débris nécrotico-purulents et l'Aspergillus. Le champignon, floride, est figuré par des filaments épais, disposés en nappe. Au sein de ces filaments tantôt mal colorés et pâles, tantôt bien figurés, des têtes conidiennes sont visibles.

La paroi bronchique est très altérée sur toute sa hauteur. La bordure se compose de débris épithéliaux noyés dans un abondant exsudat fibrino-purulent.

L'endobronche, où l'on reconnaît encore quelques reliquats de fibres musculaires lisses est transformée en un épais granulome composé de polynucléaires, de lymphocytes, de macrophages. Du pus fuse même en profondeur. Sur le cartilage bronchique s'implantent de nombreux filaments aspergillaires.

La péribronche est le siège d'une nécrose de coagulation colonisée par Aspergillus. On observe, également, au contact, des lésions intenses d'alvéolite fibrineuse et fibrino-purulente. Aucune thrombose n'est visible.

Dans les autres lobes on trouve des foyers de pneumopathie aiguë non aspergillaire : alvéolite oedémateuse, fibrino-leucocytaire et hémorragique.

Au total : Foyer de bronchite aiguë aspergillaire avec extension au parenchyme pulmonaire périphérique.

Observation n° 12

Madame GUE..., Marie-Louise, 57 ans, est hospitalisée pour la première fois le 28.1.1968, pour insuffisance respiratoire aiguë, expectoration purulente et hyperthermie.

Parmi les antécédents on note : des bronchectasies anciennes traitées par Theophylline, antibiotiques et corticoïdes ; une hémochromatose

connue depuis 7 ans (saignées, desféral).

L'examen clinique à l'arrivée constate une polypnée à 30/mn, une cyanose, des sueurs, des râles bronchiques diffus dans les 2 champs pulmonaires, une expectoration jaune-verdâtre. Il n'existe ni signe de décompensation cardiaque droite, ni image en foyer sur la radiographie des poumons.

Le traitement comprend une kinésithérapie respiratoire et des antibiotiques (Pénicilline - Transcycline), Hémisuccinate, oxygénothérapie, diamox, cédilanide. L'inefficacité du traitement, l'apparition d'un flapping tremor et d'une polypnée avec sifflement expiratoire nécessitent le transfert de la malade dans un service de réanimation où elle est intubée et mise sous respirateur artificiel. Le Ier février la conscience est abolie. Les gaz du sang, normaux, permettent d'éliminer un coma respiratoire. L'hypothèse d'un coma métabolique (hépatique) est soulevée. Malheureusement, la malade décède au cours d'une fibrinolyse aiguë avec syndrome hémorragique.

L'examen nécropsique met en évidence une cirrhose hépatique. Les 2 poumons sont très congestifs.

L'examen histologique révèle des lésions de bronchite aspergillaire disséminée. Les parois des bronches apparaissent très altérées, mais toutes les structures y sont reconnaissables. L'épithélium est abrasé mais la vitrée très intacte. Le chorion et la péribronche sont hémorragiques. La lumière bronchique contient des hématies, de la fibrine, du pus et Aspergillus. Le champignon, bien figuré, s'organise en amas faiblement coloré par l'hématéine. Aucune tête aspergillaire n'a été identifiée, mais les images de vésiculation sont fréquentes.

Au total : Bronchite aspergillaire aiguë disséminée sans extension au parenchyme.

2) COMMENTAIRES

Les bronchites aspergillaires proprement dites ont été décrites par HINSON, MOON et PLUMMER (26), par MEYER et RAPAUD (30) et par LAHOURCADE (28). Elles constituent une forme assez peu fréquente de l'aspergillose pulmonaire.

On en distingue deux formes : l'aspergillose bronchique muco-membraneuse et l'aspergillose bronchique obstructive, cette dernière variété étant la complication de la première.

a) L'ASPERGILLOSE MUCO-MEMBRANEUSE (obs. n° 11 et n° 12)

Le champignon

Sa prolifération, en nappe (obs. n° 11) ou en amas (obs. n° 12) à la surface de la muqueuse bronchique, au sein de débris fibrino-purulents, est caractéristique. Le champignon est floride et des têtes conidiennes sont parfois visibles. Habituellement localisé à la lumière bronchique, le champignon peut pénétrer la paroi de la bronche (obs. n° 11) et parfois s'implanter sur le cartilage (obs. n° 11). Plus rarement, le parenchyme pulmonaire voisin est envahi.

La paroi bronchique

Son degré d'altération est variable. Parfois, on ne constate qu'une simple abrasion épithéliale accompagnée d'une congestion de l'endo et de la péribronche. Parfois ces lésions apparaissent beaucoup plus intenses sous la forme de nécrose, d'ulcérations, d'abcédations. L'endobronche est hémorragique, infiltrée de très nombreux polynucléaires, lymphocytes, macrophages.

Le parenchyme avoisinant

Le plus souvent indemne, il peut être colonisé par les filaments mycéliens. Ceux-ci s'observent alors au centre de lésions de nécrose de coagulation avec, en périphérie, des alvéoles emplies de fibrine et de pus. L'extension des lésions dans le parenchyme conduit alors à la constitution d'une réelle bronchopneumopathie aspergillaire. Tel est l'aspect commun et habituel de l'aspergillose bronchique muco-membraneuse (38) (11) (35) (26) (28).

b) L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE OBSTRUCTIVE

De diagnostic essentiellement bronchoscopique, elle se caractérise par la présence d'un bouchon aspergillaire noirâtre, situé en pleine lumière. Parfois volumineux, ce bouchon peut refouler la paroi bronchique.

Souvent expulsé à l'occasion de manoeuvres endoscopiques, il peut se compliquer d'atélectasie (30). Composé de filaments aspergillaires morts englobés dans du mucus concreté, ce bouchon aspergillaire ne s'accompagne jamais d'extension au parenchyme pulmonaire (28).

o
o o

A côté de ces 2 grands tableaux d'Aspergillose bronchique, l'étude de l'observation n° 10 nous incite à décrire l'Aspergillose bronchique greffée sur une lésion préalable. Dans cette observation, en effet, l'Aspergillus se développe en saprophyte dans la nécrose d'un bourgeon carcinomateux endobronchique. Il est possible de penser que la nécrose tumorale constitue un milieu de culture idéal pour le champignon.

II L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE ALLERGIQUE

L'Aspergillose bronchique allergique ne se diagnostique pas, en pratique courante, à l'occasion d'un examen histopathologique. En effet, les seules anomalies visibles concernent la lumière bronchique où l'on trouve entremêlés, des filaments mycéliens, du mucus, de la fibrine, de nombreux éosinophiles et des cristaux de Charcot-Leyden (36).

D) ASPERGILLOSE INTRA - CAVITAIRE

On désigne, sous cette expression, le développement d'une masse aspergillaire dans la lumière d'une cavité.

Il y a seulement 10 ans, l'aspergillose intra-cavitaire était connue sous le nom de "mégamycétome bronchectasiant".

Depuis, l'étude de nombreux cas anatomo-cliniques a permis de se persuader que l'aspergillus ne dilatait pas une bronche pour se faire une loge mais, qu'au contraire, il se développait dans des cavités préformées et, surtout, dans les cavernes tuberculeuses détergées.

Nous nous proposons, par l'étude de 45 observations regroupant 53 cavités, d'analyser les différents caractères anatomiques des cavités aspergillaires. Nous aborderons les problèmes étiologiques dans le chapitre consacré aux confrontations anatomo-cliniques.

I. ETUDE MACROSCOPIQUE

La cavité aspergillaire, de taille variable, mesure en moyenne 2 à 3 cm de diamètre (minimum 5 mm, maximum 6 cm). Sa forme peut être régulièrement sphérique, ovalaire ou allongée selon le grand axe du poumon. En fait, la cavité, souvent anfractueuse et irrégulière, comporte de nombreux récessus. La surface interne de la cavité est lisse et blanchâtre. La paroi est souvent épaisse (2 à 3 mm), exceptionnellement fine.

La cavité contient la truffe aspergillaire. Celle-ci se présente le plus souvent sous la forme d'un magma grumeleux ou dense, brunâtre ou grisâtre, parfois partiellement calcifié. Plus rarement, elle réalise un matériel nécrotique sans caractère distinctif, véritable séquestre. Enfin, exceptionnellement, on trouve une truffe typique, dense, multinodulaire, stratifiée. Si Aspergillus occupe quelquefois toute la cavité dont il semble repousser les contours, dans la majorité des cas il se localise à un pôle laissant persister un espace aérique au-dessus de lui.

Dans la cavité s'abouchent parfois une ou plusieurs bronches souvent d'aspect normal, rarement élargies.

La cavité, le plus souvent unique (37 fois),est parfois double (7 fois et dans le même lobe), rarement triple (1 fois).

Les localisations préférentielles, dans notre série, sont les lobes supérieurs (33) mais les lobes inférieurs peuvent être atteints (5), de même que le lobe moyen (1).

Le parenchyme pulmonaire avoisinant est pratiquement toujours scléreux. La sclérose se dispose soit en larges plages péri-cavitaires soit en tractus dissociant un parenchyme dans lequel on trouve parfois des bronchectasies, des lésions de tuberculose, d'emphysème.

La plèvre, en regard de la cavité, est en règle épaissie, blanchâtre, fibreuse.

Tels sont les aspects macroscopiques de l'aspergillose intracavitaire. Nos considérations sur l'aspect de la truffe et sur celui de la cavité sont en accord avec les données relevées dans la littérature (43) (38).

II. ETUDE MICROSCOPIQUE

Nous étudierons successivement la truffe aspergillaire et la structure des cavités.

1) LA TRUFFE ASPERGILLAIRE OU ASPERGILLOME

L'aspergillome est formé de nodules à l'intérieur desquels se différencient des strates concentriques. Ces strates correspondent, pour SEGRETAIN (43), à des poussées successives de croissance du champignon.

Dans chaque nodule, le champignon se compose de l'enchevêtrement de filaments septés, extrêmement ramifiés, à disposition radiaire. Les hyphes s'y présentent sous leur forme de "souffrance" ; les filaments sont boursoufflés, distordus, à limites parfois imprécises. Les têtes aspergillaires, rares, ne furent observées que dans un seul cas.

La bordure de chaque nodule, sur une très mince épaisseur, apparaît presque toujours nécrosée. Les filaments se fondent dans un exsudat purulent, mais aussi volontiers à éosinophiles, à plasmodes et à macrophages. Dans une observation, nous y avons vu des concrétions calcaires.

Immédiatement en dedans de cette bordure, existe une zone intermédiaire où le champignon se colore intensément : violet à l'hématéine, noir au Vilder, bleu profond au trichrome. Les membranes cytoplasmiques seules sont responsables de la coloration ; le cytoplasme, en effet, reste pâle, d'aspect homogène.

Le centre du nodule est en général pâle, mal coloré. Cette pâleur ne correspond pas forcément à la nécrose des filaments, dont les limites cytoplasmiques restent nettes et bien visibles.

Des stratifications concentriques apparaissent à l'intérieur de ces 3 zones. Leur nombre total varie : 3 à 4 en moyenne, parfois 10. Deux strates adjacentes sont séparées par une zone sombre correspondant à une densification et à un enchevêtrement particulièrement épais des filaments.

Il existe des truffes totalement nécrosées, dans lesquelles les filaments se présentent sous la forme de vagues débris. Cependant, les stratifications persistent.

Il existe des truffes totalement florides du centre à la périphérie, ainsi que des truffes mixtes, à demi-florides, à demi-nécrosées.

Autour de la truffe s'éparpillent des polynucléaires neutrophiles altérés, des polynucléaires éosinophiles en grand nombre, des débris épithéliaux et parfois des plasmodes. On observe également des éléments arrondis, amorphes, éosinophiles, stade terminal vraisemblable de la nécrose des plasmodes.

L'Aspergillus ne pénètre pas, en général, le parenchyme pulmonaire péri-cavitaire. Tout au plus existe-t-il une certaine intrication entre un petit amas de filaments et la bordure granulomateuse de quelques cavités.

Dans une observation, toutefois, existait, au contact de la coque fibreuse, dans le parenchyme, un granulome centré par des filaments.

Tels sont les différents aspects de l'Aspergillus logé dans les cavités pulmonaires.

2) STRUCTURE DES CAVITES ASPERGILLAIRES

L'étude de la structure des cavités aspergillaires pose à l'anatomo-pathologiste de difficiles problèmes de diagnostic étiologique. Si, dans certains cas, les structures observées prouvent la nature bronchectasique ou tuberculeuse de ces cavités, bien souvent la seule étude anatomo-pathologique ne peut résoudre le problème étiologique.

L'analyse de nos 45 observations, groupant 53 cavités, nous permet de distinguer d'emblée 7 types de cavités aspergillaires, d'après la nature de la bordure et la structure de la paroi cavitaire.

- Les cavités chroniques à parois de type bronchique : 6
- Les cavités à type de caverne tuberculeuse détergée : 2
- Les cavités tuberculeuses évolutives : 1
- Les cavités chroniques totalement épithélialisées : 8
- Les cavités à bordure partiellement épithélialisée : 23
- Les cavités à bordure "type granulome simple" : 12
- Les cavités à bordure cancéreuse : 1

1°) LES CAVITES CHRONIQUES A PAROIS DE TYPE BRONCHIQUE

Parmi nos 45 observations d'aspergillose cavitaire, 6 s'inscrivent dans ce chapitre. Mais si, 5 fois, Aspergillus est situé sans conteste dans une bronchectasie, 1 fois la nature bronchique de la paroi cavitaire n'est que hautement probable. Nous verrons, à cette occasion, sur quels arguments on peut, dans les cas difficiles, prouver la nature bronchique d'une cavité.

a) LES BRONCHECTASIES

Elles se localisent aux bronches de moyen ou de petit calibre.

Leur lumière est bien sûr dilatée.

Dans leur paroi plus ou moins amincie, plusieurs éléments doivent être étudiés :

Le revêtement épithélial est le plus souvent continu (4 fois), cylindrique, parfois endothéliforme par place, jamais métaplasique dans nos cas. 1 fois, l'épithélium est abrasé et ne persiste qu'une vitrée épaisse parfois interrompue par l'affleurement d'un granulome inflammatoire.

Le chorion est discrètement infiltré de lymphocytes et de plasmocytes.

La muqueuse se hérisse parfois en franges à l'apex desquelles on trouve, dans la sous-muqueuse, des résidus de fibres musculaires lisses en formations pseudo-myomateuses.

L'Endobronche, scléreuse, est infiltrée d'un granulome inflammatoire subaigu souvent peu épais. Elle contient des faisceaux de fibres musculaires lisses dissociées et concentriques. Nous n'y avons trouvé qu'une seule fois du cartilage sous la forme d'un ilôt érodé, en voie de calcification et de métaplasie osseuse, et 2 fois seulement des glandes bronchiques.

La péribronche est scléreuse et hypervascularisée. On y trouve en effet de nombreuses artères bronchiques et pulmonaires.

b) FAIRE LA PREUVE DE LA NATURE BRONCHECTASIQUE D'UNE PAROI CAVITAIRE N'EST PAS TOUJOURS FACILE

Le problème nous fut posé à l'occasion d'une cavité dont la bordure se compose de la juxtaposition de collagène à nu, d'un granulome à nu, d'un épithélium cubique et malpighien reposant sur une vitrée. Plus en profondeur, en regard de l'arc épithélialisé, on trouve des amas de fibres musculaires lisses. La paroi, mince à ce niveau, a la structure évocatrice d'une bronche. D'autre part, là où le collagène est à nu, dans la coque scléreuse, on trouve quelques glandes bronchiques.

Au total, nous pensons donc qu'il s'agit d'une paroi de bronche dilatée, par place très remaniée.

Sur quels arguments, donc, peut-on prouver la nature bronchectasique d'une paroi cavitaire très remaniée ?

La seule présence d'un épithélium reposant sur une vitrée, en bordure d'une paroi scléreuse, est, bien sûr, insuffisante au diagnostic de bronche. Une seule pièce cartilagineuse, intra pariétale, peut faire partie d'une bronche de drainage.

Sont nécessaires à l'affirmation d'une structure bronchique : la présence de glandes muqueuses ou séro muqueuses, et, surtout, à notre avis, celle de fibres musculaires lisses disposées en couronne autour de la lumière. Ces fibres, quelquefois peu abondantes, s'éparpillent dans l'endobronche, soit en profondeur sous le granulome, soit à l'apex d'une frange épithéliale. Il faut, bien sûr, éliminer une métaplasie musculaire lisse, beaucoup plus désordonnée.

2°) LES CAVITES CHRONIQUES DONT LA PAROI NE CONTIENT AUCUNE STRUCTURE BRONCHIQUE

Dans nos 39 autres observations d'aspergillose intra-cavitaire, aucune structure bronchique n'est identifiable dans la paroi.

Si ces cavités présentent un schéma structural identique (une lumière contenant la truffe aspergillaire, une bordure interne, une coque scléreuse périphérique), elles diffèrent par l'aspect de leur bordure.

La bordure cavitaire constitue donc le critère distinctif majeur sur lequel nous basons la classification que nous proposons :

- Cavité à bordure granulomateuse simple ;
- Cavité à bordure partiellement épithélialisée ;
- Cavité à bordure totalement épithélialisée ;
- Cavité à bordure de caverne tuberculeuse évolutive ;
- Cavité à bordure de caverne tuberculeuse détergée ;
- Cancer excavé.

Les caractères de ces différents types de cavités seront analysés successivement.

a) LES CAVITES A BORDURE GRANULOMATEUSE SIMPLE (12 cas)

La bordure cavitaire se compose soit d'un granulome inflammatoire simple, continu, soit d'un exsudat fibrino-purulent, soit de la juxtaposition des deux.

Bordure à type d'exsudat fibrino-purulent. L'exsudat témoigne d'une réaction inflammatoire aiguë. Des polynucléaires neutrophiles altérés et entremêlés occupent les espaces délimités par les filaments de fibrine. Inconstant, cet exsudat ne constitue que rarement la totalité de la bordure cavitaire. Il est toujours circonscrit, en profondeur, par un granulome inflammatoire.

Bordure à type de granulome inflammatoire. Le granulome est épais, riche en capillaires jeunes à endothélium turgescent ; il est peuplé de plasmocytes en grande abondance, de lymphocytes, de macrophages. Des polynucléaires éosinophiles se rencontrent en densité variable ; nombreux, surtout à la profondeur du granulome, ils prédominent parfois.

Dans quelques cas, le granulome héberge également des plasmodes multinuclées qui se logent le plus souvent en superficie, rarement en profondeur. Nous n'avons jamais observé d'inclusion mycélienne dans leur cytoplasme.

Enfin, le granulome, parfois, se disperse dans un tissu fibro-conjonctif lâche, bien visible. Il prend alors l'aspect d'un bourgeon charnu typique.

Au total, il s'agit d'un granulome inflammatoire aspécifique, dont la richesse en capillaires pourrait expliquer la fréquence des hémoptysies au cours de l'aspergillose intra-cavitaire.

A ce sujet, nous avons observé, 1 fois, en bordure du granulome, une brêche dans une paroi d'artère pulmonaire, donnant issue à des hématies, et, une fois, la présence de raptus hémorragiques au sein du même granulome.

La paroi : en général épaisse et bien individualisée du parenchyme pulmonaire avoisinant, elle se compose de lamelles concentriques de collagène hyalin, parfois en métaplasie élastique.

Plus rarement, la coque scléreuse se prolonge de manière imperceptible dans le parenchyme avoisinant. Sa mise en évidence en est alors plus difficile.

Cette paroi contient des plasmocytes, quelques éosinophiles, de nombreux capillaires, et, enfin des artères de type pulmonaire (à paroi mince) et de type bronchique (à paroi épaisse). Les vaisseaux sont en partie oblitérés par des lésions d'endartérite fibreuse.

L'hypervascularisation de type bronchique est constante. La présence de segment d'arrêt, à proximité des artères, témoigne de shunts circulatoires artériels ou artério-veineux.

b) LES CAVITES A BORDURE PARTIELLEMENT EPITHELIALISEE (23 cas)

La bordure cavitaire est formée partiellement par un épithélium de type bronchique ou malpighien, interrompu par l'émergence d'un granulome semblable à celui que nous venons de décrire, parfois recouvert d'un exsudat fibrino-purulent.

Les plasmodes sont abondants, tant dans la lumière cavitaire, que dans la bordure. De même, intriquées dans le granulome ou formant une couche en palissade, des cellules épithélioïdes peuvent border un arc de la cavité (4 cas).

La paroi se compose d'une coque scléreuse identique à celle décrite dans le précédent paragraphe.

c) CAVITES TOTALEMENT EPITHELIALISEES

8 observations appartiennent à cette catégorie.

L'aspect de la bordure, totalement épithélialisée, varie. Tantôt, l'épithélium est cylindrique cilié continu. Tantôt, rarement, le revêtement est de type malpighien, non kératinisé, continu. Parfois, la métaplasie est plus avancée et l'on peut trouver toutes les couches d'un pseudo "épiderme", y compris la kératine superficielle. En fait, le plus souvent, épithélium cilié et malpighien alternent pour s'aplatir, voire s'abraser légèrement au contact de la truffe.

Dans ce type de cavité, on peut voir un granulome sous épithélial discret, représenté par quelques lymphocytes, plasmocytes, polynucléaires. Parfois même, le granulome est absent.

En périphérie de l'une de ces cavités jouxtant la coque scléreuse, nous avons observé un granulome mycélien tuberculoïde. Ce granulome, centré par des filaments aspergillaires, se compose d'un amas de cellules géantes et d'histiocytes entourés d'une couronne de lymphocytes. Il constitue un fait unique parmi nos 53 cavités.

d) LES CAVITES A BORDURE DE CAVERNE TUBERCULEUSE DETERGEE

Les 2 cavités que nous incluons dans ce chapitre ont une bordure composée de quelques plasmodes multinuclées épars, de rares débris caséeux, d'amas de cellules épithélioïdes recouvrant incomplètement un socle scléreux qui affleure le plus souvent, à nu. Il n'y a pratiquement pas de granulome inflammatoire.

Ces cavités correspondent donc à des cavernes tuberculeuses presque complètement détergées.

Afin de bien situer ces 2 cavités dans le cadre des cavernes tuberculeuses détergées nous rappelons brièvement les principaux caractères de ces dernières:

Le revêtement peut ne comporter aucune lésion spécifique. Si le collagène de la paroi est souvent à nu, il peut exister une bordure épithéliale cylindrique ou malpighienne. Cette bordure épithéliale est toujours discontinue.

Parfois des lésions spécifiques bordent la cavité. Il s'agit alors d'un alignement de plasmodes, de cellules épithélioïdes, de macrophages, de phyllolithes et, aussi, de petits débris caséeux.

La paroi se compose de collagène hyalin d'épaisseur fort variable.

e) CAVITES A BORDURE DE CAVERNE TUBERCULEUSE EVOLUTIVE (1 cas)

La bordure cavitaire se compose ici d'une épaisse couche de nécrose caséeuse liquéfiée en superficie, anhiste en profondeur, recouvrant une paroi scléreuse épaisse.

Dans cette caverne caséo-fibreuse, l'aspergillome, à peine coloré, délité, est inclus dans les débris nécrotiques.

Un granulome, à peine souligné, affleure, en regard du champignon ; il contient des calcifications.

f) A part, nous signalons (1 cas) la greffe d'un aspergillus dans L'EXCAVATION D'UN CARCINOME EPIDERMOIDE

La cavité intra-tumorale est bordée, soit par un granulome discret, soit par un exsudat fibrineux, soit par des boyaux tumoraux.

Un revêtement malpighien apparemment non tumoral constitue, par endroits, la bordure.

3) LE PARENCHYME PULMONAIRE

Le parenchyme pulmonaire avoisinant les cavités est toujours le siège d'une sclérose et de lésions dystrophiques intenses (pneumonie réticulée hypertrophique truffée d'ilôts lymphocytaires à centres clairs). On trouve également, et ceci est banal, des images d'alvéolite macrophagique, (volontiers lipophagique) et, en profondeur, des plages de leiomyomatose exubérante.

Ce parenchyme peut contenir, en outre, des lésions tuberculeuses, des abcès, des bronchectasies, des lésions d'emphysème.

Le parenchyme est hypervascularisé. Les artères pulmonaires et bronchiques sont nombreuses, surtout à la périphérie de la coque.

Les bronches péri-cavitaires contiennent du pus. Leur paroi n'est pas pathologique. Parfois, dans leur lumière, on distingue quelques filaments mycéliens. Ceci incite à penser qu'il s'agit alors d'une bronche de drainage.

La plèvre, en regard de la cavité, est scléreuse.

III. CONCLUSION

Les formes anatomo-pathologiques des cavités abritant un aspergillome peuvent se classer en deux grands groupes.

1) D'une part, les CAVITES ASPERGILLAIRES A PAROI DE TYPE BRONCHIQUE. Leur structure est proche de celles des bronchectasies simples.

2) D'autre part, les CAVITES ASPERGILLAIRES A PAROIS DE TYPE NON BRONCHIQUE

1°) Certaines ont les caractères de CAVERNES TUBERCULEUSES DETERGEES, ou, rarement, évolutives.

2°) D'autres ne comportent aucun caractère spécifique. Leur bordure, très polymorphe, peut être totalement ou partiellement épithélialisée, totalement ou partiellement granulomateuse, voire purulente. Cette bordure peut comporter des cellules épithélioïdes et des plasmodes dont la signification est à discuter.

La bordure est soulignée par une coque fibreuse d'épaisseur variable, composée de collagène hyalin disposé en couches concentriques, parallèles à la bordure. La transition avec le parenchyme avoisinant est plus ou moins marquée, parfois insensible. Il existe une hypervascularisation péri-cavitaire intense assurée par le système bronchique.

E) L'ASPERGILLOSE PLEURALE

La localisation pleurale d'un Aspergillus est peu fréquente. Nous en rapportons 2 cas.

Observation n° 13

Mr CAQ..., Louis, 38 ans, atteint d'une tuberculose pulmonaire du lobe inférieur gauche et de bronchectasies de la pyramide basale est opéré, pour la première fois le 1.2.1955.

L'intervention consiste en une lobectomie inférieure gauche et en une résection atypique du segment postérieur du lobe supérieur . Le 8.3.55, un séquestre est extirpé de la cavité pleurale. Ce séquestre correspond histologiquement à un bloc nécrotique. Le 18.10.55, on réintervient en raison de violentes névralgies intercostales. On résèque une cavité de la taille d'une grosse prune, dans laquelle s'ouvrent plusieurs fistules communiquant avec les bronches.

Cette cavité est bordée d'un épithélium cylindrique cilié ou en métaplasie malpighienne. La paroi, épaisse, fibreuse, contient quelques lymphocytes et macrophages. Elle est parsemée de raptus hémorragiques. Dans la lumière de la cavité existe un Aspergillus. Il se présente sous la forme d'une truffe multinodulaire, stratifiée, en grande partie nécrosée. Le parenchyme pulmonaire réséqué avec la cavité est atélectasique et il contient quelques bronchectasies.

Au total : Il s'agit d'un aspergillome développé dans une poche pleurale fistulisée et épithélialisée.

Observation n° 14

Mr GAB..., 54 ans, subit une lobectomie inférieure gauche pour une image cavitaire contenant un niveau liquidien.

- Examen Macroscopique

Le lobe inférieur est accolé sur sa face externe à une très volumineuse cavité qui a tous les caractères d'une poche pleurale et qui contient quelques fausses membranes. Le parenchyme pulmonaire est collabé.

- Examen Microscopique

La paroi externe de la poche est faite d'un tissu conjonctif hyalin parcouru de fentes vasculaires et mésothéliales. Elle est revêtue d'un exsudat fibrineux.

La paroi interne, scléreuse, avasculaire, très épaisse est infiltrée de nombreux histiocytes, lymphocytes, de quelques polynucléaires et quelques plasmodes. Cette paroi est revêtue sur une courte portion d'un épithélium malpighien et d'un fin granulome subaigu. Elle est recouverte dans sa plus grande partie par un épais exsudat fibrineux.

Aspergillus s'implante largement sur le feuillet pariétal (externe). Pâle, mais bien figuré, Aspergillus se disperse dans l'exsudat.

Le parenchyme avoisinant est atélectasique. On y voit des images d'alvéolite macrophagique, de nombreux follicules lymphoïdes et une hypervascularisation de type bronchique.

Aucune fistule n'a été identifiée.

Ces 2 observations révèlent 2 aspects différents de l'Aspergillus dans sa localisation pleurale.

Certains Aspergillus réalisent un véritable mycétome dans une poche pleurale scléreuse.

D'autres se développent en nappe sur un feuillet pleural (ici pariétal) au sein d'une réaction exsudative intense.

Des constatations identiques sont rapportées par de nombreux auteurs dont DELARUE et ABELANET (11).

Les fistules bronchopleurales, voies de contamination habituelles de la plèvre par le champignon, sont de mise en évidence difficile sur coupe. Leur diagnostic est macroscopique par épreuve au bleu de méthylène.

CONCLUSION DE L'ETUDE ANATOMO-PATHOLOGIQUE

L'étude anatomo-pathologique de 59 observations d'aspergillose pulmonaire nous permet d'intégrer les différents aspects que nous avons rencontrés et ceux qui, cités dans la littérature, sont absents dans notre série, dans 4 grands chapitres.

1) Aspergillose diffuse du parenchyme

Elle groupe :

- les bronchopneumopathies aiguës nécrosantes.
- l'aspergillose granulomateuse diffuse, subaiguë et chronique.

2) Aspergillose localisée

Elle peut être :

- aiguë : abcès
  bronchite muco-membraneuse
- subaiguë : granulome aspergillaire isolé, tel que nous l'avons rencontré dans la paroi d'une cavité.
- chronique : aspergillome
  bronchite obstructive

3) Aspergillose bronchique allergique

4) Aspergillose pleurale

CONFRONTATIONS ANATOMO - CLINIQUES

LES FORMES ANATOMO-CLINIQUES ET ETIOLOGIQUES DES ASPERGILLOSES PULMONAIRES

A) L'ASPERGILLOSE PARENCHYMATEUSE AIGUE

L'aspergillose pulmonaire parenchymateuse aiguë est une affection gravissime, d'évolution presque toujours fatale, même sous traitement.

Occasionnelle, opportuniste, cette mycose profonde survient dans des circonstances bien particulières, indépendantes du sexe et quel que soit l'âge du malade. Ces circonstances favorisantes peuvent ne pas être retrouvées. Dans ces cas, à vrai dire rares, se pose le problème d'une aspergillose pulmonaire primitive.

Les différents aspects cliniques, évolutifs, étiologiques de l'aspergillose pulmonaire aiguë ainsi que les résultats de nos recherches feront l'objet de ce chapitre.

I. MANIFESTATIONS CLINIQUES

Les manifestations cliniques de l'aspergillose parenchymateuse aiguë sont bâtardes et rien ne peut les distinguer à priori de celles d'une pneumopathie aiguë à germe banal. Ainsi conçoit-on les retards diagnostiques, dramatiques, tant l'urgence thérapeutique est grande. Espérer stopper l'évolution de la maladie, voire obtenir une guérison impose donc de penser systématiquement au diagnostic.

L'aspergillose parenchymateuse aiguë se manifeste le plus souvent par l'apparition plus ou moins brutale d'une dyspnée accompagnée d'une toux, d'une expectoration, d'une fièvre élevée et parfois de douleurs thoraciques. L'altération de l'état général devient rapidement importante.

Les images radiologiques, non spécifiques, s'étendent progressivement. Il peut s'agir d'opacités systématisées, d'infiltrats, de macronodules à limites floues, voire d'aspects réticulo-micronodulaires. Au sein de ces opacités peuvent apparaître des images excavées mieux précisées par des tomographies. Un épanchement pleural accompagne parfois ces lésions. Dans notre série, nous retenons la discrétion des signes radiologiques presque absents 5 fois sur 8.

Le traitement antibiotique n'influence en rien l'évolution clinique et radiologique.

La recherche de bacilles de Koch est, bien sûr, négative et le malade est décédé lorsque reviennent les résultats de la culture.

Les hémocultures ne poussent pas en milieu usuel. Rarement, l'ensemencement en milieu de Sabouraud permet d'obtenir en 24-48 heures un aspergillus mais il peut ne s'agir que d'une souillure.

Il ne faut pas trop compter sur l'apport des examens sérologiques. Les précipitines sériques sont pratiquement absentes du sérum. (Elles n'ont pas eu le temps d'être synthétisées ou leur apparition est retardée du fait d'un déficit immunitaire pré-existant).

Le diagnostic repose, donc, sur la mise en évidence d'Aspergillus.

Les prélèvements endoscopiques prennent ici toute leur valeur, en tenant compte des réserves formulées dans le chapitre "Mycologie" de ce travail.

Différentes études mycologiques ont montré que l'infestation à Aspergillus fumigatus est la plus fréquente, devançant Aspergillus flavus (56) (12).

Une forme particulièrement trompeuse a été décrite par PARIET : il s'agissait d'une forme pseudo-néoplasique de l'aspergillose pulmonaire aiguë.

II. EVOLUTION

L'évolution, même sous traitement précocément institué, reste le plus souvent mortelle.

Diverses formes évolutives ont été décrites.

- Suraiguës, ne dépassant pas 2 semaines
- Prolongées, atteignant un mois
- Disséminées, toujours mortelles (81 cas connus en 1971) (PENA) avec atteinte multiviscérale (38)
- Des cas de guérison ont été décrits. Ils sont l'apanage des formes limitées susceptibles d'une exérèse chirurgicale. Mais, récemment, de bons résultats ont été signalés après traitement par amphotéricine B en perfusion (5) (10).

III. CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

1) DONNEES GENERALES.

L'aspergillose pulmonaire aiguë survient pratiquement toujours au cours de l'évolution de certaines affections dites débilitantes et au cours de certaines thérapeutiques. Ces affections, ces thérapeutiques ont pour particularité de s'accompagner ou de créer une dépression des défenses naturelles de l'organisme.

Ainsi, une aspergillose parenchymateuse aiguë peut-elle survenir parfois au cours d'un diabète ou d'un désordre métabolique quel qu'il soit, d'une cirrhose, d'un cancer viscéral, d'une maladie rhumatismale, d'une bronchite chronique.

Mais, bien plus souvent, l'aspergillose aiguë s'observe au cours d'une hémopathie : leucémie aiguë, leucémie myéloïde chronique, Hodgkin, lymphosarcome, Kahler.

D'autre part, l'extension de certaines thérapeutiques est en partie responsable de la considérable augmentation de fréquence des aspergilloses parenchymateuses aiguës au cours de ces dernières années. Certaines de ces thérapeutiques sont utilisées dans le traitement des affections prédisposantes citées ci-dessus. Il s'agit, en particulier, des corticoïdes, des immunosuppresseurs, des antibiotiques. Nous essaierons de comprendre, dans le chapitre réservé à la pathogénie, comment ces thérapeutiques peuvent favoriser l'installation d'une aspergillose parenchymateuse aiguë. Plus récemment, ont été incriminées les méthodes de réanimation : cathéters veineux profonds, ventilation assistée prolongée (10) (16).

2) RESULTATS DE NOTRE ENQUETE.

Ils confirment, s'il en est besoin, le caractère opportuniste de l'aspergillose parenchymateuse aiguë.

- 6 fois sur 8, nous trouvons une affection favorisant le développement de la maladie :

obs n° 1 : cancer anaplasique
obs n° 3 : L L C
obs n° 8 : maladie de Cushing
obs n° 4) :
obs n° 6 (: cirrhose
obs n° 7 (:

- 7 fois sur 8, nous retrouvons une thérapeutique considérée comme facilitante :

corticothérapie : 5 fois
antibiothérapie : 4 fois
(2 malades ont reçu à la fois corticoïdes et antibiotiques).

Au terme de cette étude, 6 de nos 8 observations sont, de toute évidence, des aspergilloses parenchymateuses aiguës secondaires. Pour les 2 observations restantes, aucune des circonstances favorisantes habituelles n'a été relevée. Dans ces cas, où aucune étiologie n'est décelable, se discute l'authenticité d'une aspergillose pulmonaire primitive.

3) LE PROBLEME DE L'ASPERGILLOSE PARENCHYMATEUSE AIGUE PRIMITIVE

L'aspergillose parenchymateuse aiguë et primitive du poumon pose d'intéressants problèmes théoriques et pathogéniques.

L'expression : "Aspergillose parenchymateuse aiguë primitive" concerne les aspergilloses parenchymateuses aiguës pour lesquelles aucune circonstance étiologique n'est reconnue après enquête approfondie. Cette entité suppose donc qu'Aspergillus a une action pathogène.

2 de nos 8 observations seraient susceptibles d'appartenir à cette catégorie.

a) OBSERVATION N° 2. Le malade, sans antécédent particulier connu, est atteint d'une pneumopathie sévère, résistant aux antibiotiques. L'évolution se fait, d'une seule tenue, vers le décès.

b) OBSERVATION N° 5. C'est l'histoire d'une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë chez un bronchitique chronique vraisemblable. Sous antibiothérapie, on assiste à une brève rémission suivie d'une rechute rapidement mortelle.

L'examen histologique des poumons de ces 2 malades apporte des renseignements intéressants.

Dans l'observation n° 2, les poumons sont atélectasiques et emphysémateux. Le malade n'était donc pas, comme on l'avait cru au départ, indemne de tout antécédent pulmonaire.

Dans l'observation n° 5, on trouve de nombreux foyers de bronchite aspergillaire au centre de lésions de nécrose parenchymateuse. Dans cette observation, l'évolution en deux temps nets plaide en faveur d'un rôle favorisant actif joué par les antibiotiques. Nous excluons donc ce cas des aspergilloses primitives.

A la lecture de ces deux observations, nous voyons combien il est difficile de dire si une aspergillose est primitive ou non. Des lésions pré-existantes dans les poumons de ces deux malades ont-elles joué un rôle dans l'éclosion de l'aspergillose ? Nous reprendrons ce problème dans l'étude histogénétique.

Aussi, il nous semble vain d'essayer de démontrer, à tout prix, à partir d'un dossier anatomo-clinique, la nature primitive ou secondaire d'une infection aspergillaire aiguë.

Il nous apparaît plus prudent de qualifier d'aspergillose aiguë apparemment primitive, comme le fait judicieusement BONNIOT dans sa thèse, les aspergilloses pour lesquelles aucune étiologie n'est évidente (6).

Ainsi définies, les aspergilloses aiguës apparemment primitives sont rares. BONNIOT, en 1974, n'en découvre que 7 cas dans la littérature mondiale et encore cette entité anatomo-clinique est-elle contestée, depuis de nombreuses années par nombre d'auteurs qui invoquent les arguments suivants :

- L'aspergillus n'est pas un champignon pathogène. Il ne semble pas capable, seul, de pénétrer le parenchyme pulmonaire humain.

- La pénétration du parenchyme ne semble possible que lorsqu'existe une rupture de la barrière muqueuse bronchique ou une défaillance des mécanismes de défense.

Que la lésion soit primitive ou secondaire, il demeure, en pratique, que le diagnostic d'aspergillose pulmonaire aiguë doit toujours être envisagé devant une bronchopneumopathie sévère ne cédant pas rapidement au traitement antibiotique bien conduit.

	Signes cliniques	Fièvre	Signes radiologiques	Séro-logie	Affection associée	Traitement	Sexe	Age
obs n° 1	Asphyxie	0	opacité hémi-champ droit	non faite	cancer bronchique anaplasique	corticoïdes	M	76
obs n° 2	Toux - expectoration - Dyspnée - altération état général	38°5	Pneumopathie gauche. Pertes de substance	"	?	antibiotiques	M	54
obs n° 3					L.L.C. Tuberculose	corticoïdes	M	60
obs n° 4	coma hépatique	40°	0	"	Cirrhose éthylique hépatite virale	corticoïdes	M	52
obs n° 5	Dyspnée aiguë Cyanose	0	Images réticulo nodulaires	"	Bronchite chronique probable	antibiotiques corticoïdes	M	61
obs n° 6	Encombrement respiratoire	38°	0	"	Ethylisme chronique hémiplégie	corticoïdes	M	67
obs n° 7	Encombrement respiratoire	38°-40°	Images réticulo nodulaires	"	Ethylisme	antibiotiques (courtes cures)	M	61
obs n° 8	O.A.P. collapsus	38°5	?	"	Syndrome de Cushing		F	26

TABLEAU N° I

Aspergillose parenchymateuse aiguë

Tableau des données cliniques

B) L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE

L'aspergillose bronchique est une entité anatomo-clinique peu fréquente, décrite par HINSON, complétée par MEYER et RAPAUD.

Il est habituel de distinguer :

- la bronchite aspergillaire muco-membraneuse dans le cadre de laquelle s'inscrit l'aspergillose bronchique obstructive ;
- l'aspergillose bronchique allergique.

I. LA BRONCHITE ASPERGILLAIRE MUCO-MEMBRANEUSE

Cette bronchite se manifeste par des épisodes fébriles, de la toux, des hémoptysies, des douleurs thoraciques ou par une pneumopathie traînante, au cours de l'évolution de laquelle des sphères mycéliennes noirâtres sont expulsées. La radiographie pulmonaire, parfois normale, peut révéler des images d'atélectasie. Le diagnostic repose en partie sur la bronchoscopie. Celle-ci montre soit une plaque mycélienne siégeant sur un gros tronc, soit une masse polypoïde (le grain mycélien) obstruant plus ou moins la lumière. La bronchoscopie peut déclencher le rejet du mycélium et amener ainsi la disparition des signes cliniques et radiologiques.

L'immuno-électrophorèse surtout découvre des précipitines spécifiques dans le sérum des malades.

L'évolution est, en règle, spontanément favorable dans un délai variable mais des cas de décès par insuffisance respiratoire ont été décrits (55 - 26).

Les caractères anatomo-pathologiques ont été précisés plus haut. Nous savons que la prolifération en nappe d'Aspergillus à la superficie de la muqueuse bronchique, dans un film de mucus, réalise une sorte de fausse membrane qui, souvent limitée à quelques plaques, peut atteindre tout l'arbre bronchique et la trachée.

Lahourcade (28) a classé les lésions de l'aspergillose muco-membraneuse selon leur intensité : il distingue :

- La bronchite mineure aspergillaire, rarement diagnostiquée. Elle réalise une atteinte très localisée trachéale et/ou bronchique. La clinique se résume à un syndrome fugace d'irritation bronchique.

- La broncho-alvéolite chronique aspergillaire est la forme la plus fréquente. Le malade se présente comme un bronchitique chronique avec poussées aiguës évolutives plus ou moins rapprochées. Les lésions bronchiques se limitent à des excoriations superficielles. Le risque évolutif en serait la fibrose pulmonaire progressive. La broncho-alvéolite aiguë aspergillaire se caractérise par un syndrome pneumonique résistant aux antibiotiques et par le développement d'Aspergillus en surface des alvéoles. La guérison est possible.

En conclusion, nos 2 observations d'Aspergillose bronchique aiguë se classent volontiers dans le chapitre de la broncho-alvéolite aiguë de LAHOURCADE de par l'intensité de la symptomatologie, bien que, pour la dernière observation, nous n'ayons pu découvrir le moindre point de pénétration aspergillaire dans la péribronche.

II. L'ASPERGILLOSE ALLERGIQUE

Cette affection se manifeste par des épisodes fébriles répétés, des crises de dyspnée paroxystique, une toux productive, une gêne ou une douleur thoracique. Il s'agit de malades en général considérés, de par leur symptomatologie, comme des asthmatiques.

L'examen radiologique peut montrer des images d'infiltrat mal limitées, de topographie variable d'un examen à l'autre, des images nodulaires non systématisées, enfin, parfois, des images d'atélectasie passagère. Ces différents aspects radiologiques ont pour caractères essentiels de disparaître complètement dans un délai de quelques jours à quelques semaines.

La bronchoscopie met en évidence un arbre bronchique inflammatoire, encombré de bouchons muqueux adhérents difficiles à aspirer.

L'expectoration contient de nombreux filaments aspergillaires et de nombreux polynucléaires éosinophiles. Il existe une éosinophilie sanguine élevée à 30 - 40 %. Celle-ci ne se rencontre pas dans les autres types d'Aspergillose. La recherche de précipitines sériques est positive. Les tests cutanés révèlent une sensibilisation aux extraits d'Aspergillus fumigatus et à d'autres pneumallergènes. L'inhalation en aérosols d'extraits aspergillaires provoque un broncho-spasme réversible sous Aleudrine.

L'évolution se caractérise par la répétition des épisodes aigus. A la longue, peuvent apparaître des signes d'insuffisance respiratoire chronique.

C) L'ASPERGILLOSE INTRA CAVITAIRE

Après avoir brièvement exposé les caractères cliniques des aspergillomes intra-cavitaires, nous aborderons dans le détail le problème de la nature des cavités hôtes. En effet, l'analyse anatomo-pathologique ne nous permet d'attribuer une étiologie précise qu'à un petit nombre de cavités pré-existantes. Il nous a donc fallu, pour tenter de résoudre le problème étiologique de certaines cavités, effectuer des confrontations anatomo-cliniques précises.

I. LES MANIFESTATIONS CLINIQUES

Il y a quelques années, il était d'usage de distinguer deux grandes formes cliniques : l'aspergillome primitif ou bronchectasiant et l'aspergillome secondaire, greffé dans une cavité pré-existante.

Actuellement, on considère que la plupart des aspergillomes sont développés dans une cavité préformée, de structure bronchique ou non.

1) CLINIQUE

Le grand symptôme attirant l'attention dans plus de la moitié des cas est l'hémoptysie. Cette hémoptysie est rarement de grande abondance, cataclysmique, avec inondation bronchique. Il s'agit le plus souvent d'une hémoptysie de moyenne abondance, volontiers répétée, ou de crachats sanguinolents. Parfois isolée, elle s'associe volontiers à une toux productive, à un fébricule, à un point douloureux thoracique.

Parfois, une bronchorrhée, une altération de l'état général, une fièvre, une douleur thoracique, peuvent être les seules manifestations. Chez un ancien tuberculeux surveillé, les troubles cliniques peuvent simuler un e reprise évolutive de la maladie.

2) RADIOLOGIE

Le signe radiologique réputé quasi pathognomonique de l'aspergillome intra-cavitaire est l'image en grelot, opacité parenchymateuse surmontée d'un croissant clair, gazeux. Cette image est encore plus évocatrice lorsqu'elle apparaît dans une cavité tuberculeuse connue. Mais ce signe n'est pas constant. Une image en grelot peut, d'ailleurs, s'observer en dehors de tout aspergillome et correspondre soit à une caverne à grelot (bloc caséeux saillant dans la lumière cavitaire) soit à un abcès à séquestre.

Les signes radiologiques de l'aspergillome peuvent être trompeurs et réaliser une opacité pseudo-tumorale.

3) DIAGNOSTIC

Le diagnostic repose, non sur la recherche décevante de filaments aspergillaires dans l'expectoration, mais, avant tout, sur la mise en évidence des précipitines sériques.

4) TRAITEMENT

Le traitement médical de l'aspergillome par l'amphotéricine B aussi bien par voie générale que par voie locale n'est guère utilisé qu'en cas de contre indication à la chirurgie.

Le traitement chirurgical est le traitement de choix lorsque l'état du malade le permet. On obtient la guérison définitive par exérèse du lobe ou du segment contenant la cavité aspergillaire. Les suites opératoires sont, en règle, simples. Les complications post-opératoires sont celles inhérentes à la chirurgie thoracique.

La guérison est authentifiée par la disparition dans le sérum des précipitines aspergillaires en 3 à 6 mois.

La greffe pleurale de l'aspergillose (dans la poche de lobectomie) est possible mais peu fréquente. Nous en verrons plus loin les circonstances de survenue.

II. CONFRONTATIONS ANATOMO-CLINIQUES. LE PROBLEME DE LA NATURE DES CAVITES

Rappelons que le seul examen histologique des cavités abritant un aspergillus nous a permis de les classer de la façon suivante :

- bronchectasies : 6
- cavernes tuberculeuses détergées : 2
- caverne tuberculeuse évolutive : 1
- cancer excavé : 1
- cavités à bordure totalement épithélialisée : 8
- cavités à bordure partiellement épithélialisée : 23
- cavités à bordure granulomateuse : 12

Seulement 10 cavités avaient pu être rattachées à une étiologie précise. Nous en ferons une courte revue dans une première partie. 43 cavités restaient donc de nature inconnue. Pour un certain nombre d'entre elles, le problème étiologique a pu être tranché par la confrontation anatomo-clinique. Ce sont les résultats de cette analyse que nous rapportons en seconde partie.

1) LES CAVITES DONT L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A PERMIS D'AFFIRMER L'ETIOLOGIE.

1° BRONCHECTASIES

Elles sont au nombre de 6. Le diagnostic anatomo-pathologique de bronchectasie ne pose, en principe, que peu de problèmes. Dans le parenchyme avoisinant, nous avons toujours constaté l'association de bronchectasies sur d'autres troncs bronchiques, véritables témoins d'une maladie bronchectasique. Nous pensons donc, avec O. MONOD, que si l'aspergillome bronchectasiant (primitif) existe, il ne constitue qu'une entité très rare en regard des aspergillomes parasitant des bronchectasies (32) (46).

2° CAVERNES TUBERCULEUSES DETERGEES (2).

Elles réalisent la forme typique de la greffe intra-cavitaire de l'aspergillus. Nous en rapportons une observation.

Observation n° 15

Mr BRU..., 44 ans, a été traité par PAS, streptomycine et INH pendant 15 mois pour tuberculose pulmonaire. On découvre, 10 ans après, à l'occasion d'un examen radiologique de surveillance, une image en grelot caractéristique, du lobe supérieur droit, précisée par tomographies. Le malade présente également une toux accompagnée d'une expectoration muco-purulente.

Une lobectomie supérieure droite est pratiquée. Un fragment de truffe aspergillaire mis en culture sur milieu de Sabouraud pousse pour Aspergillus fumigatus. Le lobe supérieur contient une cavité sous-pleurale de 3,5 x 4,5 cm. La cavité est remplie d'un produit grumeleux grisâtre. La bordure de cette cavité, à paroi fibreuse, se compose de la juxtaposition de collagène à nu, de plasmodes, d'un épithélium tantôt malpighien, tantôt cylindrique et par rare place, de nécrose caséeuse.

L'aspergillus est multinodulaire, nécrosé. Dans le parenchyme avoisinant s'éparpillent quelques nodules caséo-fibreux.

Au total, il s'agit d'un aspergillome développé dans une cavité possédant tous les caractères d'une caverne détergée. Seulement 2 cavités de notre série ressortissent à ce cadre. Notons que dans la bordure de ces 2 cavernes, persistent de petits ilôts de nécrose caséeuse ancienne. Aspergillus se développe à distance de ces ilôts résiduels.

3° CAVERNE TUBERCULEUSE NON DETERGEE (1).

L'apparition d'un aspergillome dans une cavité tuberculeuse non détergée est rare.

En effet, il semble exister un antagonisme entre Aspergillus et le bacille de Koch. Lorsque l'on met, in vitro, Aspergillus en présence de bacilles de Koch, on observe la disparition ou l'altération des bacilles (perte de l'acido-alcoolo-résistance). Cet antagonisme s'explique par la vitalité de pousse du champignon et par la production de toxines anti-bacillaires. Mais, tardivement, l'apparition de colonies résistantes au mycélium peut aboutir à nn état d'équilibre. Cet antagonisme ne serait donc pas absolu et quelques cas d'association ont été décrits (19).

D'après MARTIN - LALANDE (29), le diagnostic de l'association aspergillose - tuberculose active repose sur :

"-la coexistence microscopique des deux micro-organismes vivants dans l'expectoration ;

-l'unicité de localisation radiologique ;

-la confirmation histologique de lésions mixtes ou juxtaposées évoluant parallèlement ou symbiotiquement. "

Observation n° 16

Mr SCH..., 36 ans, ayant déjà subi une lobectomie supérieure gauche en 1958 pour tuberculose, présente, 12 ans après cette intervention, plusieurs épisodes hémoptysiques. Les radiographies pulmonaires montrent l'apparition d'une volumineuse lésion ulcérée de l'apex du lobe restant. La recherche de bacilles de Koch par culture est positive. Malgré une triple antibiochimiothérapie bien conduite, les images radiologiques persistent. Et, 2 ans plus tard, alors que la sérologie anti-aspergillaire est négative, une pneumonectomie gauche est pratiquée.

L'analyse de la pièce opératoire montre, dans le parenchyme, l'existence de 3 cavités qui ont l'aspect macroscopique de cavernes tuberculeuses ; il existe une importante pachypleurite en regard.

L'examen histologique précise que 2 de ces cavités sont des cavernes tuberculeuses fibreuses. La bordure de la 3e cavité se compose, en partie, d'un granulome inflammatoire, en partie, et surtout, d'une épaisse couche de nécrose caséeuse liquéfiée en superficie, anhiste en profondeur, dans laquelle s'éparpillent des filaments aspergillaires peu colorés et nécrosés. La bordure est entourée d'une coque fibreuse et, en périphérie, existe une hypervascularisation de type bronchique. Le parenchyme avoisinant, dystrophique, contient quelques nodules caséo-folliculaires.

Au total : on retrouve,dans cette observation, la plupart des conditions nécessaires au postulat de MARTIN - LALANDE :

- une identité de localisation radiologique ;
- des lésions histologiques mixtes ;
- une expectoration bacillifère.

Cependant, Aspergillus n'a pas été décelé dans l'expectoration et la sérologie aspergillaire était négative.

On peut donc penser que ce malade est effectivement atteint d'une tuberculose active associée à une aspergillose pulmonaire.

4° CAVERNE CANCEREUSE (1).

Enfin, nous avons pu observer la localisation d'Aspergillus dans un cancer excavé. Nous en rappelons ici l'observation.

Observation n° 17

Mr MOR..., suivi pour coronarite, est hospitalisé, à l'âge de 62 ans, en raison de la découverte, lors d'un examen radiologique systématique, d'une image anormale du poumon gauche. L'interrogatoire découvre la notion d'une toux récente, de petites hémoptysies répétées.

Un nouveau cliché pulmonaire montre la présence "d'une bulle géante du sommet gauche ; cette cavité est entourée d'un liseré épais et irrégulier". Les tomographies apportent, de plus, la notion "d'opacités arrondies et bien limitées à l'intérieur de la "bulle" ". La bronchoscopie est normale. Les broncho-aspirations ne décèlent rien de particulier. Mais l'immunoélectrophorèse, à la recherche de précipitines aspergillaires, est positive.

L'intervention, décidée deux semaines après l'entrée du malade, consiste en une lobectomie supérieure gauche.

L'analyse macroscopique de la pièce découvre une cavité de 5 cm de diamètre communiquant avec une bronche. La paroi de la cavité, "apparemment fibreuse" est recouverte d'un enduit grumeleux jaunâtre.

Lors de l'examen histologique, on a la surprise de constater que cette cavité est, en fait, un carcinome épidermoïde primitif du poumon, excavé.

La bordure de la cavité est faite de la juxtaposition de boyaux tumoraux, d'un granulome, d'un exsudat fibrino-leucocytaire et d'un tissu malpighien n'ayant apparemment aucun caractère de malignité.

Un petit amas aspergillaire nécrosé se trouve en pleine lumière cavitaire.

Sur d'autres prélèvements, on observe des embols tumoraux artériels et, surtout, un bourgenn tumoral endobronchique situé dans un gros tronc, ce qui plaide en faveur de la nature primitive, bronchique, du carcinome.

Au total : le diagnostic clinique, radiologique et biologique d'aspergillome a permis de poser une indication opératoire et, ainsi, de découvrir, fortuitement, un carcinome excavé, jusqu'ici latent.

Conformément à ce qu'il est habituel d'observer (23), Aspergillus s'est logé dans la cavité d'une tumeur dont le centre s'est nécrosé et évacué dans une bronche de drainage. La contamination s'est faite par cette voie et il convient de remarquer que la nécrose de la tumeur constitue le terrain idéal pour le développement en saprophyte d'Aspergillus.

2) LES CAVITES DONT L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE N'A PAS PERMIS D'AFFIRMER L'ETIOLOGIE

Les cavités dont l'étiologie n'a pu être affirmée par l'étude anatomo-pathologique des pièces opératoires sont au nombre de 43 dans notre statistique. Elles ont été recensées dans 35 dossiers. Parmi ces 35 dossiers, seulement 18 observations cliniques (soit 21 cavités) ont pu être retenues. Les 17 observations restantes sont inexploitables (dossiers détruits, etc...)

Nous avons alors, pour chacune de ces 18 observations, essayé de savoir si la recherche d'une étiologie ne pouvait pas bénéficier de la confrontation suivante : antécédents du malade, type microscopique de la bordure cavitaire, lésions microscopiques du poumon avoisinant.

Déjà, une étude globale des antécédents fait apparaître une prépondérance très nette de malades ayant eu, auparavant, une tuberculose pulmonaire (cf tableau).

TABLEAU N° 2

Antécédents des malades porteurs d'une cavité (aspergillaire) dont la nature n'a pu être affirmée par l'examen microscopique.

Tuberculose pulmonaire	11
Tuberculose pulmonaire probable	1
Radiothérapie pour cancer du sein	1
Cancer bronchique concomittant	1
Bronchite chronique	1
Aucun antécédent	3
TOTAL	18

L'étude qui va suivre va être réalisée à partir des types de bordure observés dans les cavités aspergillaires.

1° ETUDE ANALYTIQUE.

a) LES CAVITES A BORDURE TOTALEMENT EPITHELIALISEE (4 cavités)

BARIETY, LESOBRE et coll. montrent, contrairement à ce que l'on observe dans les cavernes tuberculeuses détergées, la fréquence de l'épithélialisation totale des cavités chroniques d'abcès traités par les antibiotiques. De type cylindrique ou malpighien, la bordure épithéliale est inconstamment soulignée par un discret granulome inflammatoire. A la lumière de ce travail, il était tentant de considérer que nos cavités totalement épithélialisées étaient des abcès chroniques, la greffe aspergillaire secondaire n'ayant entraîné aucune modification de cette paroi.

Cette hypothèse semble infirmée par l'étude de 3 dossiers de ce type de cavité. Aucun antécédent d'abcès n'y était signalé, mais, par contre, 2 de ces malades avaient été traités pour une tuberculose cavitaire. Il y a tout lieu de penser que les relations entre Aspergillus et la cavité tuberculeuse (présumée détergée) qui l'abrite ne sont pas indifférentes. Aspergillus semble capable d'entraîner la disparition des éléments qui caractérisent la bordure d'une caverne détergée ; ceux-ci sont, alors, remplacés par un épithélium.

Pour le 3e malade, aucun antécédent n'a pu être retrouvé, en dehors d'une bronchite chronique. Il semble improbable que la cavité corresponde à une caverne tuberculeuse restée méconnue. Il est plus logique de penser qu'il s'agit d'une bulle d'emphysème très remaniée, totalement épithélialisée, d'autant plus que la paroi cavitaire, fibreuse, est mince. Le diagnostic est parfaitement plausible, cliniquement, chez ce malade qui est un bronchitique chronique.

b) LES CAVITES A BORDURE PARTIELLEMENT EPITHELIALISEE (12 cavités)

Rappelons que, dans ce type de cavité, la bordure se compose, pour une part d'un épithélium malpighien ou cylindrique, pour une autre d'un granulome inflammatoire et, éventuellement, d'un exsudat fibrino-leucocytaire. Le granulome contient, fréquemment, dans sa couche superficielle, de nombreux plasmodes. On y trouve aussi (4 fois), des cellules épithélioïdes de localisation plus ubiquitaire. On les voit à la superficie du granulome, certes, en nappes plus ou moins étendues mais aussi entre le granulome et l'exsudat.

De quel phénomène les plasmodes et les cellules épithélioïdes sont-ils les témoins ?

Les plasmodes semblent, de toute évidence, faire partie d'une réaction à corps étrangers. On ne les trouve pas dans la profondeur du granulome. Ils abondent en superficie autour de la truffe, parfois intacts, parfois en voie de nécrose. Nous n'avons pu détecter la présence de filaments aspergillaires dans leur cytoplasme mais certains auteurs signalent le rôle macrophagique de ces plasmodes.

Les cellules épithélioïdes, quoique rarement rencontrées, feraient partie, pour DESTOMBES, du granulome mycotique. Cette opinion n'est pas partagée par tous les auteurs. PENA et les auteurs cités par lui considèrent qu'elles sont le témoin d'une tuberculose et que l'Aspergillus se situe bien dans caverne détergée.

Nous avons particulièrement étudié 3 cavités dont la bordure comptait un grand nombre de cellules épithélioïdes. Les 3 malades avaient des antécédents de tuberculose pulmonaire cavitaire. Dans le parenchyme avoisinant, nous avons retrouvé : 1 fois une caverne détergée, 1 fois un nodule caséo-fibreux. 1 fois, aucun élément d'orientation ne fut découvert.

Au total, si nous pensons que ces trois cavités sont bien des cavités t berculeuses modifiées, nous ne trouvons aucun argument formel nous permettant d'affirmer l'appartenance des cellules épithélioïdes aux lésions spécifiques de tuberculose.

En tout cas, 8 cavités à bordure épithéliale partielle se sont montrées, par l'étude des antécédents, être des cavités de nature tuberculeuse.

c) LES CAVITES A BORDURE GRANULOMATEUSE (5 cavités pour 4 malades)

Elles ne sont, à notre avis, évocatrices d'aucune étiologie. Le granulome inflammatoire est banal ; la coque scléreuse n'est que le témoin d'une lésion ancienne.

Ici encore, l'état du parenchyme avoisinant et les antécédents apportent des éléments d'orientation.

4 dossiers appartiennent à ce type de cavité.

Deux malades ont des antécédents de tuberculose; Dans le parenchyme pulmonaire des deux sujets, on trouve une cavité détergée.

Un malade, suspect de tuberculose, fut traité sans preuve formelle de l'affection. Le parenchyme pulmonaire est indemne de toute lésion tuberculeuse.

Chez le quatrième sujet, possédant des antécédents tuberculeux, nous avons eu la surprise de découvrir, à la périphérie de la lésion aspergillaire, un carcinome épidermoïde sans rapport avec la cavité.

Il semble donc probable que la plupart des cavités à bordure granulomateuse soient, elles aussi, des cavités tuberculeuses modifiées.

2° RESULTATS.

Les résultats de l'étude analytique sont consignés dans le tableau n° 3.

Nous avons pu montrer que l'étude conjointe des antécédents, de la bordure cavitaire et du parenchyme environnant a permis de prouver que la plupart des cavités à structure non spécifique étaient des cavernes modifiées. L'étude des séries de clichés a révélé, en effet, qu'à l'emplacement même de l'aspergillome existait, avant l'apparition d'Aspergillus, une caverne bulleuse ou apparemment détergée. Cette cavité était l'aboutissement d'une thérapeutique par médications antituberculeuses qui n'était pas parvenue à supprimer la caverne.

La présence de lésions tuberculeuses dans le parenchyme, autour de la cavité aspergillaire, a apporté, dans quelques cas, une confirmation supplémentaire.

Si, une fois, la cavité a pu être interprétée comme une bulle d'emphysème, 6 fois, il a été impossible de déceler la nature exacte de la lésion.

III. CONCLUSION.

L'étude de 53 cavités aspergillaires nous a permis de faire les constatations suivantes.

a) 10 fois, il nous a été facile d'affirmer, par l'examen microscopique seul, la nature de la cavité hébergeant Aspergillus : caverne tuberculeuse (3) ; bronchectasie (6) ; cancer excavé (1).

b) 43 fois, la nature de la cavité est restée inexpliquée après examen histologique. Une étiologie précise a pu être attribuée à un certain nombre de ces cavités par l'étude des antécédents et par celle du parenchyme péri-cavitaire.

c) L'étude des antécédents des malades porteurs d'aspergillome intra-cavitaire a montré une grande prédominance de tuberculose pulmonaire cavitaire. Les malades avaient été traités, de 12 à 18 mois, par l'une des deux associations médicamenteuses suivantes :

- PAS - Streptomycine - INH
- Rifampicine - Ethambutol - INH

d) La majeure partie des cavités est de nature tuberculeuse. C'est ainsi que 17 fois le diagnostic de cavité d'origine tuberculeuse a été porté (tableau n° 4), 3 fois par l'examen microscopique (2 cavernes détergées et 1 caverne active), 14 fois par la confrontation anatomo-clinique (Etude de 18 observations).

Ces 14 cas ressortissent à des cavités dont la bordure était totalement épithélialisée (3 fois), partiellement épithélialisée (8 fois), granulomateuse continue (3 fois).

La présence de cellules épithélioïdes et de plasmodes dans la bordure ne constitue pas, à notre avis, un argument formel en faveur de la nature tuberculeuse de la cavité.

La surinfection aspergillaire surgit dans un délai moyen de 10 ans après le début de la tuberculose (de 2 à 20 ans). Cependant, Aspergillus peut apparaître précocément, soit au cours du traitement antituberculeux, soit quelques mois (2 à 6) après l'interruption définitive de la thérapeutique.

Les signes cliniques attirant l'attention sont, essentiellement :

- une hémoptysie (10 fois) accompagnée fréquemment de toux et de dyspnée ;

- une fièvre élevée et des douleurs thoraciques (1 fois) ;

L'image radiologique de grelot ne fut trouvée que 4 fois sur 11.

La sérologie fut 9 fois positive pour Aspergillus fumigatus (de 1 à 7 arcs à l'immuno-électrophorèse), 1 fois non pratiquée, 1 fois négative.

e) Les bronchectasies viennent au deuxième rang des cavités susceptibles d'abriter un aspergillome.

f) Plus rarement, Aspergillus se niche dans une cavité d'abcès, dans une bulle d'emphysème, dans un kyste ou dans un cancer excavé.

g) Demeurent un nombre de cas élevé dans lesquels les cavités aspergillaires ne peuvent être rattachées à une étiologie précise.

h) Enfin, il faut rappeler que, quelle que soit la nature de la cavité hôte, une guérison complète est assurée après exérèse chirurgicale du foyer aspergillaire.

Cavités dont la nature, non déterminée par l'examen microscopique,
a été précisée par l'étude anatomo-clinique - 18 cas soit 21 cavités -

Types de bordure cavitaire	Nombre de cas	Nature des cavités		
		Caverne tuberculeuse	Bulle	Nature inconnue
Bordure totalement épithélialisée	4	3	1	0
Bordure partiellement épithélialisée	12	8		4
Bordure granulomateuse	5	3		2
Totaux	21	14	1	6

TABLEAU N° 3

TABLEAU N° 4

CAVITES DONT LA NATURE TUBERCULEUSE A ETE PROUVEE :

	Par la structure microscopique	Par les antécédents (Etude de 18 dossiers)
CAVERNES DETERGEES	2	
CAVERNE ACTIVE	1	
CAVITES A BORDURE TOTALEMENT EPITHELIALISEE		3
CAVITES A BORDURE PARTIELLEMENT EPITHELIALISEE		8 (7 dossiers)
CAVITES A BORDURE GRANULOMATEUSE CONTINUE		3 (2 dossiers)
TOTAL	3	14 cavités
TOTAL GENERAL	17 cavités	

D) L'ASPERGILLOSE PLEURALE

L'Aspergillose pleurale est une des formes les moins fréquentes de l'Aspergillose pulmonaire. Dans notre série, elle représente 2 cas sur 59 soit 3,39 %.

Dans l'observation n° 13, elle constitue à l'évidence une complication de la chirurgie thoracique pour tuberculose pulmonaire. En effet, l'Aspergillose fut découverte après lobectomie inférieure gauche et exérèse d'un séquestre pleuro-pulmonaire.

Les circonstances de survenue de l'Aspergillose pleurale dans l'observation n° 14 ne sont pas interprétables faute de renseignements cliniques.

Si l'Aspergillose pleurale peut survenir au cours d'une Aspergillose parenchymateuse diffuse aiguë, (et DELARUE en signale 1 cas, véritable localisation septicémique (12)), elle s'observe essentiellement au décours de thoracotomies pour tuberculose pulmonaire, aspergillose cavitaire, etc...

VOISIN, étudiant 15 cas d'Aspergillose pleurale, sur 147 observations (10,20 %) d'Aspergillose pulmonaire, les répartit en 2 groupes étiologiques distincts (48).

- Dans le premier groupe, on trouve des malades tuberculeux traités par pneumothorax (8 cas). Dans ces cas préexiste toujours une fistule broncho-pleurale, la surinfection pleurale aspergillaire survenant secondairement.

- Le second groupe intéresse des sujets ayant subi une exérèse chirurgicale (7 cas). La contamination résulte de la persistance ou de la reconstitution d'une fistule broncho-pleurale. VOISIN cite le cas d'une effraction

per opératoire d'une cavité aspergillaire.

L'Aspergillose pleurale peut survenir plus de 10 ans après l'intervention. Dans un de nos cas, le diagnostic fut posé 7 mois après la dernière intervention.

Grâce à ses 15 observations, VOISIN dégage 2 grands types anatomocliniques d'Aspergillose pleurale.

- Les Aspergillomes pleuraux dont l'aspect rappelle celui des Aspergillomes cavitaires.

- Les pleurésies aspergillaires dont l'aspect rappelle celui des pyothorax observés au décours d'un acte thérapeutique sur la cage thoracique (pneumothorax, résection, fistule). Ces pleurésies se caractérisent par l'apparition de granulations jaunâtres, parfois confluentes en surface de la plèvre (1).

Ainsi, il apparaît que l'Aspergillose pleurale admet comme circonstance étiologique majeure la persistance d'une fistule broncho-pleurale, la contamination de la plèvre se réalisant alors par voie bronchique.

P A T H O G E N I E

PATHOGENIE

I. ASPERGILLUS PEUT-IL CREER, A LUI SEUL, DES LESIONS PULMONAIRES ?

Les auteurs sont partagés en ce qui concerne cette question.

La réponse est : OUI, notamment pour OKUDAIRA (35) qui soulève la possibilité d'une certaine virulence du champignon pour expliquer les lésions de trachéo-broncho-pneumopathie aspergillaire. Expérimentalement, l'inhalation, chez le lapin, d'une faible concentration de spores entraîne l'apparition de lésions granulomateuses (identiques à celles décrites par RENON dans la pseudo-tuberculose aspergillaire des gaveurs de pigeons) (39). Avec des doses modérées de spores se constituent des lésions alvéolaires et, avec des doses massives, apparaissent des foyers de nécrose et d'hémorragie (25).

La réponse est : NON, en particulier pour LAHOURCADE qui pense qu'il n'existe aucune aspergillose pulmonaire sans lésion préalable de parenchyme (28). Pour cet auteur, Aspergillus est un saprophyte strict. A l'appui de cette conception s'inscrivent les travaux expérimentaux de GERNEZ-RIEUX et VOISIN effectués chez le cobaye et comportant l'inhalation de doses massives de spores (22). Ces auteurs ont étudié, chez 119 animaux, le rôle épurateur des macrophages qui phagocytent activement les spores. Le nombre des spores inhalées décroît rapidement, et, au 12e jour, aucune spore n'est plus visible dans les macrophages. De même, les lésions pulmonaires concomittantes (pneumonie réticulée hypertrophique, alvéolite) ont également régressé au 12e jour.

Ainsi, serait prouvée l'efficacité du système de protection anti-aspergillaire du poumon.

En conclusion, devant de tels désaccords sur le pouvoir pathogène d'Aspergillus, nous nous contenterons de souligner, dans les pages qui vont suivre, les arguments qui militent en faveur de l'un ou de l'autre point de vue.

II. PATHOGENIE DE L'ASPERGILLOSE AIGUE DIFFUSE

L'aspergillose diffuse aiguë du parenchyme pulmonaire survient au cours de circonstances bien particulières qui dépendent à la fois de facteurs exogènes et de facteurs endogènes.

1) LES FACTEURS EXOGENES

Il s'agit d'une part de la densité des spores dans l'air ambiant, et d'autre part, de l'emploi de thérapeutiques déprimant les défenses immunitaires.

1°) LA DENSITE DES SPORES

Nous avons vu que l'animal sain doit inhaler une grande quantité de spores pour qu'il développe une Aspergillose nécrosante.

Chez l'homme il est difficile de quantifier le nombre de spores susceptible de provoquer une Aspergillose. Mais certaines observations incitent à penser que, comme chez l'animal, une forte concentration de spores peut être en cause. Ces cas font état de contaminations hospitalières par l'intermédiaire de cathéters, ou de manoeuvres de ventilation assistée (10).

En fait, d'autres facteurs, comme nous allons le voir, ont un rôle pathogénique beaucoup plus important que celui des spores.

2°) L'EMPLOI DE CERTAINES THERAPEUTIQUES

Les corticoïdes en représentent le chef de file. Anti-inflammatoires majeurs, ils agissent en déprimant les facteurs cellulaires de défense contre l'infection. En effet, ils freinent l'afflux leucocytaire et macrophagique, et interviennent donc au cours des toutes premières étapes de l'inflammation.

Les corticoïdes perturbent la phagocytose : ils empêchent les lysosomes des phagocytes d'évacuer, dans la vacuole de phagocytose, les enzymes qu'ils contiennent. Le mécanisme d'action serait celui d'un effet stabilisant de membrane.

Les corticoïdes favorisent également l'aplasie lymphoïde avec lymphopénie. Ils agissent particulièrement sur les lymphocytes T. La synthèse des anticorps ne semble pas particulièrement déprimée (24).

Le rôle favorisant des corticoïdes est net lors de l'expérimentation animale : des souris exposées à l'inhalation de spores développent une pneumopathie mortelle lorsqu'elles reçoivent des corticoïdes, alors que des souris normales, "témoins", résistent à l'infection (18).

Chez l'homme, il semble qu'une dose minimale journalière de 20 mg de prednisone soit nécessaire pour que puisse se développer une Aspergillose (54).

Les immunosuppresseurs, en déprimant ou supprimant toutes les réactions immunitaires de l'organisme (cellulaires et humorales), réalisent toutes les conditions favorables au déclenchement d'une infection, en particulier mycosique.

Les antibiotiques sont aussi accusés de favoriser l'infestation aspergillaire. Certains auteurs évoquent le déséquilibre de la flore que les antibiotiques induisent, favorisant en cela la prolifération aspergillaire. En fait, le rôle joué par les antibiotiques est mal connu et contesté.

2) LES FACTEURS ENDOGENES

Nous les avons déjà envisagés dans le chapitre "confrontations anatomo-cliniques". Il s'agit de toutes les affections entraînant une faillite des défenses immunitaires (surtout les leucémies et les lymphomes). La rareté des polynucléaires dans les Aspergilloses compliquant ces affections constitue le témoin direct de ce déficit.

3) MECANISME D'ACTION D'ASPERGILLUS

1) PENETRATION d'ASPERGILLUS dans le PARENCHYME

Inhalé dans les voies aériennes, Aspergillus peut pénétrer le parenchyme pulmonaire selon 2 voies principales :

La première serait l'effraction d'une paroi bronchique. Cette modalité de pénétration a été particulièrement bien étudiée par Gowing (25). Selon cet auteur, la nécrose de coagulation d'une portion de paroi bronchique précède l'apparition d'un granulome inflammatoire et la colonisation aspergillaire. Lorsque la nécrose atteint la péribronche, Aspergillus peut pénétrer le parenchyme par l'intermédiaire des tissus morts. Pour DELARUE et ABELANET, l'Aspergillose parenchymateuse se constituerait à partir d'une bronchite aspergillaire térébrante (11).

La deuxième voie de pénétration serait directe : Aspergillus, véhiculé jusqu'à un sac alvéolaire se greffe sur une cloison interalvéolaire. La pénétration du parenchyme semble d'autant plus facile qu'il existe une lésion préalable du tissu pulmonaire. Une lésion parenchymateuse, même minime, serait nécessairement obligatoire pour LAHOURCADE (28).

2) PATHOGENIE de la NECROSE DE COAGULATION

Cette lésion est constante. Est-elle préalable à l'arrivée d'Aspergillus ou est-elle due au champignon ?

. Les lésions infarctoïdes peuvent être primitives et la greffe aspergillaire ne fait alors que concrétiser le caractère saprophyte du champignon. Aspergillus trouve dans la nécrose le milieu de culture et prolifère en masse. Pour SYMMERS, (47), lorsqu'il existe une cause évidente de nécrose pulmonaire, il ne fait aucun doute que celle-ci a précédé la colonisation mycélienne.

. Pour certains auteurs, Aspergillus crée lui-même les lésions infarctoïdes par la sécrétion de Toxines nécrosantes et/ou par l'intermédiaire d'une réaction d'hypersensibilité retardée (21).

La sécrétion de toxines nécrosantes par Aspergillus fumigatus a été démontrée de nombreuses fois par l'expérimentation animale.

Chez l'homme, il semble bien qu'Aspergillus puisse aussi créer des lésions nécrosantes par la production de toxines. Pour Gowing, la dissolution de la fibrine des exsudats alvéolaires lors de l'invasion aspergillaire, la dénaturation du cartilage bronchique (perte de la basophilie, disparition des chondrocytes) constituent des arguments en faveur de cette théorie (25).

La sécrétion de toxines s'accompagnerait de la formation des thromboses qui aggravent les lésions de nécrose. Ces thromboses seraient le témoin de réactions d'hypersensibilité avec phénomène d'Arhus.

4) CONCEPTION PERSONNELLE

A la lumière de 8 observations, nous pensons pouvoir avancer les remarques suivantes.

La nécrose. Il s'agit, rappelons-le, de la nécrose ischémique d'un "infarctus blanc" et non de celle, hémorragique, d'un "infarctus rouge".

Dans une observation seulement, on peut penser, sans certitude, qu'Aspergillus colonise un infarctus pulmonaire blanc (obs. n° 4). En effet, un infarctus rouge côtoie les lésions de nécrose ischémique.

Dans les 7 autres observations, on ne trouve aucune cause d'infarctus pulmonaire. D'autre part, la rareté des infarctus blancs dans le poumon constitue un argument supplémentaire en faveur du fait que les lésions nécrosantes sont bien causées par Aspergillus. L'aspect des thrombi (rencontrés 6 fois sur 8) fibrine et pus plaide également dans ce sens ; ce ne sont pas, en effet, de vrais thrombi fibrino-cruoriques mais des amas de fibrine et de polynucléaires altérés. La pathogénie de ces thrombi n'est pas évidente. On peut se demander s'il s'agit d'une réaction d'hypersensibilité retardée ou de thrombi apparus sur une paroi artérielle lésée.

La pénétration aspergillaire du parenchyme par effraction bronchique est probable dans l'observation n° 5. Dans les autres cas, aucune structure bronchique n'est mise en évidence au sein des lésions et l'on peut se demander si, tout simplement, Aspergillus n'est pas arrivé, par voie aérienne, directement au contact des sacs alvéolaires.

III. PATHOGENIE DE L'ASPERGILLOSE BRONCHIQUE

Il est possible que l'atteinte se limite à la lumière bronchique, lorsqu'il existe de bonnes défenses immunitaires et lorsque le champignon est peu pathogène. Dans le cas contraire, les lésions pourraient s'étendre au parenchyme.

IV. PATHOGENIE DE L'ASPERGILLOME INTRA-CAVITAIRE

Un certain nombre de problèmes se posent à l'égard du développement des aspergillomes dans des cavités.

1) ASPERGILLUS PEUT-IL CREER UNE CAVITE ?

Tout le problème, évoqué déjà à plusieurs reprises, est de savoir si Aspergillus a créé une cavité pour s'y loger ou s'il a colonisé une cavité pré-existante.

LAHOURCADE pense que le champignon peut former une cavité lorsqu'il existe une anomalie locale du système d'épuration bronchique. De telles conditions seraient réalisées dans les bronchectasies minima, cliniquement inapparentes. L'aboutissement de la croissance d'Aspergillus serait, alors, la formation d'un aspergillome intra-bronchectasique apparemment primitif (28).

Nous avons cherché, de notre côté, s'il existait, dans nos documents anatomiques, des arguments en faveur du rôle "formateur de cavité" d'Aspergillus. Sans doute, une observation nous a-t-elle permis d'assister au développement d'Aspergillus dans une petite cavité d'abcès aigu. Mais est-ce suffisant pour prouver qu'Aspergillus a créé une cavité, qui, plus tard, deviendra celle d'un aspergillome ? Il se peut, tout aussi bien, que l'on soit en présence d'une pneumopathie aspergillaire abcédée ou de la colonisation, sous le mode saprophyte, de la cavité d'un abcès à germes banals.

Nos recherches, ainsi que celles de nombre d'auteurs, plaident, en revanche, en faveur du développement saprophytique d'Aspergillus dans une cavité préformée. Les arguments foisonnent et sont formels, notamment lorsqu

l'on assiste, radiologiquement, au développement d'un aspergillome dans une poche pleurale ou dans une caverne détergée, chez des malades suivis régulièrement.

Par extrapolation, ne peut-on pas penser que ce qui se passe dans ces deux cas bien précis ne surviendrait pas, aussi, dans une bulle d'emphysème et dans une vieille cavité d'abcès ?

2) ASPERGILLUS PEUT-IL DILATER UNE CAVITE PRE-EXISTANTE ?

Lorsqu'Aspergillus colonise une cavité, peut-il, au cours de son développement entraîner un agrandissement de la loge qu'il occupe ?

LAHOURCADE répond par l'affirmative mais en faisant jouer un rôle de soupape à la truffe aspergillaire. L'aspergillome, mobile dans la cavité, boucherait périodiquement l'orifice de la bronche de drainage. Il agirait comme la bille d'une valve et une hyperpression intra-cavitaire se créerait ainsi, l'air pénétrant à l'inspiration et restant bloqué à l'expiration. Cette hyperpression s'exacerberait au cours de la toux et des mouvements violents (28).

LAHOURCADE a repris les vieux arguments mécaniques invoqués jadis à l'égard des cavernes ballonnées sous pneumothorax. Des critiques sévères ont été faites à cette théorie et nous pensons, qu'à l'heure actuelle, aucune preuve formelle n'a été apportée d'un tel mécanisme.

3) CONDITIONS DE CROISSANCE D'ASPERGILLUS DANS UNE CAVITE

Pour VOISIN, la condition essentielle à la nidation d'Aspergillus est le déficit en macrophages observé par lui dans la paroi des cavités aspergillaires (50) (54).

Nous ne pouvons souscrire à cette conception ; bien au contraire, nous avons observé, dans de nombreuses cavités aspergillaires des macrophages et des plasmodes multinucléés en grande abondance, dans les bordures et dans la lumière, à la périphérie de l'aspergillome. Ces macrophages étaient absents dans les cavités totalement épithélialisées et à parois de type bronchique.

LAHOURCADE pense qu'Aspergillus demande, pour sa croissance, de l'oxygène, des substrats glucosés et azotés. Les cavités abritant un aspergillome doivent réaliser ces conditions. Ainsi, un aspergillome se développerait-il, de façon optima, dans une cavité draînée par une bronche modérément déclive, permettant la persistance d'un bas-fond muqueux. LAHOURCADE explique ainsi la rareté des aspergillomes dans les bases pulmonaires. L'aspergillome devient prisonnier de la cavité lorsqu'il atteint un calibre supérieur à celui de la bronche de draînage. La perturbation des données physico-chimiques qui viennent d'être énoncées provoquerait la mort de l'aspergillome (28).

4) ASPERGILLUS EST-IL CAPABLE DE MODIFIER LE REVETEMENT D'UNE CAVITE ? LA TRANSFORMATION STRUCTURALE DES CAVERNES DETERGEES.

La présente étude a apporté la preuve que nombre de cavernes détergées, à partir du moment où elles hébergeaient un aspergillome, subissaient une transformation de leur revêtement. Les caractères bien établis de ces bordures disparaissent presque toujours pour laisser place soit à un granulome, soit à un épithélium, soit aux deux.

Comment peut apparaître un granulome ? On sait que la bordure des cavernes détergées est bien souvent faite de collagène à nu. Il est indiscutable que l'apparition d'Aspergillus dans la cavité suscite une réaction inflammatoire. Nous n'en voulons pour preuve que la présence de polynucléaires neutrophiles à la périphérie de la truffe, celle de polynucléaires éosinophiles dans la paroi de la cavité.

Le tissu conjonctif, apparemment amorphe, qui constitue la paroi cavitaire est, on le sait, parfaitement irrigué. Aucune raison ne s'oppose à ce qu'il réagisse, à l'occasion d'une incitation inflammatoire, par le développement, aux dépens de ses vaisseaux, d'un granulome. La truffe aspergillaire, agissant comme corps étranger, semble, seule, pouvoir être la cause de la formation de ce granulome. Peut-être, aussi, intervient l'action d'une toxine aspergillaire ainsi que semble le prouver la présence de nombreux éosinophiles intra-muraux. La surinfection de la cavité par des germes banals doit aussi être incriminée dans certains cas, comme facteur inflammatoire.

L'épithélialisation est un phénomène trop connu pour que l'on s'y appesantisse longuement. On sait que, lorsque l'exsudat fibrino-purulent qui recouvre un granulome disparaît, survient, dans une cavité pulmonaire,comm à la surface de la peau, un épithélium de substitution. Ce phénomène s'observe couramment dans les abcès du poumon et dans certaines cavernes. Il est tellement courant que les minuscules cavernes marginales que l'on observe dans les tuberculomes peuvent se revêtir, du côté pariétal, d'un épithélium de type malpighien (tellement) épais que des problèmes de diagnostic différentiel avec un carcinome épidermoïde ont pû se poser.

Que cet épithélium provienne d'un glissement des cellules bronchiques de voisinage, ce que nous ne pensons pas, ou d'une métaplasie locale, le phénomène traduit l'extinction de la composante aiguë de l'inflammation, c'est-à-dire la disparition de l'exsudat qui surmonte le granulome. De telles épithélialisations sont peut-être d'autant plus étendues que la vitalité du champignon est moindre.

CONCLUSION

1) L'étude anatomo-pathologique d'une série de 59 cas d'Aspergillose pulmonaire a permis de classer les lésions de la façon suivante :

(Broncho)pneumopathie aspergillaire aiguë	13,57 %
Abcès aspergillaire	1,69 %
Bronchite aspergillaire isolée	5,08 %
Aspergillose intra-cavitaire	76,27 %
Aspergillose pleurale	3,39 %
	100,00 %

2) L'Aspergillus est floride dans les formes diffuses alors que la truffe aspergillaire des mycétomes est en partie nécrosée.

3) L'Aspergillose parenchymateuse aiguë s'accompagne TOUJOURS de lésions de nécrose infarctoïde du parenchyme. La majorité des pneumopathies aiguës aspergillaires reconnaissent une étiologie précise. Cependant, dans quelques rares cas, l'Aspergillose pourrait être PRIMITIVE.

4) Des bronchites peuvent être provoquées par l'action directe du champignon.

5) Notre étude a particulièrement concerné les mycétomes développés secondairement dans la lumière de cavités intra-pulmonaires. Notre objectif principal a été de préciser la nature de la cavité qui abrite le mycétome :

- Il est classique d'insister sur la fréquence des mycétomes développés dans les cavernes tuberculeuses, surtout dans les cavernes détergées. Sans vouloir contester ces faits, nous insistons sur la rareté des cas où l'on peut, par l'examen anatomo-pathologique, prouver que la cavité est une caverne détergée, les éléments caractéristiques de la bordure de ces cavernes ayant disparu. C'est par l'étude anatomo-clinique de quelques dossiers que nous avons rattaché à une étiologie tuberculeuse des cavités à bordure soit granulomateuse, soit épithélialisée. Il est donc prouvé qu'Aspergillus est capable de modifier les structures d'une caverne tuberculeuse.

Toutes les cavités aspergillaires ne sont pas, cependant, des cavernes tuberculeuses. Aspergillus peut se développer dans les bronchectasies (le champignon n'en modifie pas les caractères habituels), et dans les cavités intra-parenchymateuses quelle qu'en soit la nature : abcès, bulle d'emphysème, kyste. Il est probable que les cavités aspergillaires classées "non tuberculeuses" au terme de notre analyse anatomo-clinique ressortissent à ces étiologies.

B I B L I O G R A P H I E

1) ABELANET (R) - Mycoses broncho-pulmonaires. Anatomie Pathologique; Flammarion. 1969 - T 1 - 538-539.

2) ALIPERTA (A), ROCCO (V) - Sur un cas d'Aspergillose broncho-pulmonaire avec dissémination généralisée. Arch. di Tisiol. et Mal. Resp. 1962 - 17 - 125-143.

3) BARIETY (M), LESOBRE (R), PAILLAS (J), OURY (M) - L'anatomie pathologique des abcès du poumon depuis l'avènement des antibiotiques et de la résection. Jour. franç. Med. chir. Thor. 1960, 14, 1, 1-63.

4) BARIETY (M), POULET (J), MONOD (O), DE BRUX (J) - Aspergillose aiguë purement pulmonaire à forme de cancer bronchique. Bull. Soc, Med Paris 1957 - 73 - 397-408.

5) BERTRAND (G), BASLE (M), ALQUIER (Ph), NORVAL (C), DESTOMBES (P), OURY (M) Septicémie aspergillaire et aspergillose disséminée. (A propos de observations). Sem. Hop. Paris 1972 - 48 - 40 - 2599-2606.

6) BONNIOT (J.P.) - Aspergillose pulmonaire apparemment primitive d'évolution suraiguë. Thèse Med. Paris 1974.

7) BROCARD (H), GALLOUADEC (CH), AKOUN (G) - Mycoses pulmonaires. Revue du Praticien 1968 - 18-19 - 1939-1948.

8) CIBA FOUNDATION. Symposium on systemic Mycoses. 1968.

9) COUDERT (J), PERRIN FAYOLLE (M) - A propos de 25 observations lyonnaises d'aspergillose pulmonaire. Journaux médicaux lyonnais 1961 - 983 - 237-284.

10) DE KOSTER (J.P.) - Aspergillose bronchopulmonaire aiguë. Lille Médical 1973 - 18 - 1062-1074.

11) DELARUE (J), ABELANET (R) - Anatomie pathologique des mycoses pulmonaires. Schweiz-med-worschr. 1968 - 98- 37- 1407-1435.

12) DELARUE (J), DIEBOLD (J), NOURY (G) - Aspects anatomo-pathologiques des aspergilloses compliquant les leucémies. Archives d'anatomie pathologique- 1971 - 19 - 2 - 135-145.

13) DESBORDES (J), DUCROCQ (A) - Les formes atypiques des aspergilloses broncho-pulmonaires. Essai de classification. Rev. Tuberc. Pneumol. 1967 - 31 - 3 - 277-294.

14) DESTOMBES (J) - Histopathologie des mycoses et des fausses mycoses. Archives de l'Institut Pasteur d'Algérie 1968, 2, 7-18.

15) DEVE (F) - Une nouvelle forme anatomo-radiologique de mycose pulmonaire primitive : le mégamycétome intra-bronchectasique. Arch. Med. chir. App. Resp. 1938 - 13 - 337-361.

16) DEVULDER (B), TONNEL (A.B.) - Les mycoses pulmonaires aiguës. Revue du Praticien 1974 - 24 - 37 - 3317-3321.

17) DROUET (Ed) - Biologie générale et physiologie des mycoses. Revue du Praticien 1968 - 18-19- 2823-2840.

18) EPSTEIN (S.M.) - Studies on the pathogenesis of experimental pulmonary aspergillosis. American Journal of Pathologie 1967 - 51 - 769-788.

19) ESTRADET (F), LONGEFAIT (H), LALEVEE (G), COURY (C), CONSTANS (P) - Aspergillose intra-cavitaire associée à une tuberculose active. J. fr. Med. et Chir. Thor. 1972 - 26 - 241-249.

20) FRANCOIS (F) - 3 cas de surinfection aspergillaire aiguë de cavités tuberculeuses détergées. Thèse Med. Paris 1973 n° 11.

21) GENTILLINI (M), GAXOTTE (P) - Aspergillose. EMC. Mal.inf. 2 - 1970-8122 A$_{10}$

22) GERNEZ-RIEUX (Ch.), VOISIN (C), AERTS (C), WATTEL (F), GOSSELIN (B) - Aspergillose expérimentale du cobaye. Etude dynamique du rôle des macrophages alvéolaires dans la défense des voies respiratoires après inhalation massive de spores d'Aspergillus fumigatus. Revue Tuberc. et Pneumol. 1967 -31-6- 706-725.

23) GERNEZ-RIEUX (Ch.), VOISIN (C), WATTEL (F), LEMORT (J) - Les formes latentes ou méconnues de l'Aspergillose broncho-pulmonaire. Rev. Prat. 1965 - 15-3- 293-298.

24) GOUST (J.M.), MOULIAS (R) - Corticoïdes et inflammation. Revue du Praticien 1975 - 25 - 15 - 1075-1086.

25) GOWING (N.F.C.), HAMLIN (I.M.E.) - Tissue reactions to Aspergillus fumigatus in cases of Hodgkin desease and leukemia. Journal of clinical pathologie. 1960 - 13 - 396-414.

26) HINSON (K.F.W.), MOON (A.J.), PLUMMER (N.S.) - Broncho-pulmonary Aspergillosis. Thorax. 1952 - 7 - 317-324.

27) KENNEDY (W.P.V.), MALONE (D.N.), BEYTH (W.) - Necrotising pulmonary aspergillosis. Thorax 1970 - 25 - 691-701.

28) LAHOURCADE (M) - Conception renouvelée de l'Aspergillose humaine. Sem. Hop. Paris (Path. Biol) 1962 - 10 - 1661-1680.

29) MARTIN-LALANDE (J) - Aspergillose et Tuberculose associées. Revue Tuberc. Pneumol. 1961 - 25 - 1235-1259.

30) MEYER (A), RAPAUD (G) - Aspergillose bronchique à forme obstructive. Bull. Soc. med. hop. Paris 1962 - 113- 107-116.

31) MONOD (O), PESLE (G.O.), LABEGUERIE (M)- L'Aspergillome bronchectasiant. Journal fr. Med. Chir. Thor. 1952 - 6 - 229-236.

32) MONOD (O), LO (J) - A propos des aspergillomes bronchectasiants. Jour. fr. Med. Chir. Thor. 1957 - 11 - 257-261.

33) NEIMANN (N), MANCIAUX (M), VERT (P) - Aspergillose nodulaire du poumon chez une fillette de 2 ans. Arch. franç. de Pédiatrie - 1965 - 22 - 823-838.

34) NOURY (G) - Les Aspergilloses au cours des leucémies. Mémoire pour le CES d'Anatomie pathologique Paris, 1969.

35) OKUDAIRA (M), SCHWARZ (J)- Trachéo-broncho-pulmonary mycosis caused by opportunistic fungi with particular reference to Aspergillosis. Lab. Invest. 1962 - 11 - 1053-1058.

36) ORIE (N.G.M.), de VRIES (G.A.), KINSTRA (A) - Growth of Aspergillus in the human lung. Amer. Rev. of Resp. Des. 1960 - 62 - 649-657.

37) PAILLAS (J), ROCHE (G), DAUMET (Ph) - Les cavernes tuberculeuses anatomiquement détergées après traitement antibiotique. Rev. de la Tuberc. 1957 - 21 - 4 et 5 - 446-471.

38) PENA (C) - Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. The Pathology anatomy of mycoses. New York 1971.

39) RENON (L) - Recherches cliniques et expérimentales sur la pseudo-tuberculose aspergillaire. Paris - Thèse Médecine n° 89 - 1893 (94p.)

40) SCHOEPFF (G), DROUHET (E), DESHARS (B), BARON (A), PARROT (R) - Surinfection aspergillaire aiguë d'un poumon détruit par une tuberculose ancienne. Journ. fr. Med. Chir. Thor. 1971 - 25- 459-466.

41) SEGRETAIN (G) - Pulmonary Aspergillosis. Lab. Invest. 1962 - 11 - 1047-1052.

42) SEGRETAIN (G), DROUHET (E), MARIAT (F) - Diagnostic de laboratoire en mycologie médicale. Maloine - Paris 1974.

43) SEGRETAIN (G), VIEU (M) - Formes parasitaires des Aspergillus dans l'Aspergillome bronchique. Sem. Hop. Paris. 1957 - 5 - 1281-1286.

44) SINGH (R) - Foot cell morphology of genus Aspergillus. Mycopath(ologia) mycol. appl. 1973 - 49 - 209-215.

45) SPENCER (H) - Pathology of the lung. The pulmonary mycotic desease - Pergamon Press 1966 - 205-211.

46) Surinfection aspergillaire chez les tuberculeux pulmonaires traités. Colloque. Rev. Tuberc. Pneumol. 1965 - 29 - 7-8- 699-720.

47) SYMMERS (W. St C.) - Histopathologic aspects of the pathogenesis of some opportunistic fungal infections, as examplified the pathology of Aspergillus and the phycomycetoses.
Lab. Invest. 1962 - 11 - 11 - 1073-1090.

48) TRAN-VAN-KY (P), BIGUET (J), FRUIT (J) - Localisation et fréquence des arcs des immunoélectrophorégrammes produits par le sérum des malades atteints de mycétomes aspergillaires contre l'antigène d'aspergillus fumigatus. Rev. Immunol. 1966 - 30 - 13-20.

49) VANBREUSEGHEM (M) - Guide pratique de mycologie médicale et vétérinaire. Paris - Masson 1966 (206 p.)

50) VOISIN (C), BIGUET (J) - L'Aspergillose dans les lésions pulmonaires résiduelles. Problèmes diagnostiques, pronostiques, thérapeutiques.
Bull. Ann. Intern. Tuberc. 1970 - 43 - 119-120.

51) VOISIN (C), SCHAULLER (A), WATTEL (F), GRAILLES (M), LENOIR (L), GOSSELIN (B), AERTS (C) - Aspergillose broncho-pulmonaire et pneumoconiose des mineurs de charbon. Etude clinique, anatomo-pathologique et expérimentale à propos de 52 observations. Rev.Tuberc. Pneumol. 1968-32-4- 489-506.

52) VOISIN (C), SERGEANT (Y), MACQUET (V), WALLAERT (C), WATTEL (F), SALOMON(J)- L'Aspergillose pleurale. Aspects étiologiques,anatomo-cliniques, thérapeutiques à propos de 15 observations. Rev. Tuber. Pneumol. 1969 - 33-4 - 477-486.

53) VOISIN (C), WATTEL (F), WALLEART (C) - Mycoses broncho-pulmonaires. E.M.C. 1970 - 6003 J-10.

54) VOISIN (C), AERTS (C), TONNEL (AB) - Le Macrophage alvéolaire. Concours Médical. 97-18- 3137-3147.

55) YOUNG (RC), BENNETT (JE), VOGEL (CL), CARBONE (PP), DE VITA (VT) - Aspergillosis. The spectrum of the desease in 98 patients. Medicine Baltimore. 1970. 49 - 147-173.

56) YOUNG (RC), JENNINGS (A), BENNETT (JE) - Species identification of invasive aspergillosis in man. Amer. Jour. Clin. Path. 1972 - 58 - 554-557.

57) YOUNG (RC), VOGEL (C), De VITA (V) - Aspergillus lobar pneumoniae. J.A.M.A., 1969, 208,7 - 1156-1161.